

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

**„ Stellenwert der Lymphonodektomie beim Korpuskarzinom am
Universitätsklinikum Großhadern im Zeitraum 1993-2008“**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Corinna Lang
aus Marburg

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bruno Märkl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Steffen Kahlert

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

Eidesstattliche Versicherung

Lang, Corinna

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation zum Thema:

**„Stellenwert der Lymphonodektomie beim Korpuskarzinom
am Universitätsklinikum Großhadern im Zeitraum 1993 -2008“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 23.04.2018

Ort, Datum

Corinna Lang

Unterschrift Doktorand

Danksagung

Bedanken möchte ich mich besonders bei dem ehemaligen Direktor Prof. Dr. med. Klaus Frieze und bei Herrn Direktor Prof. Dr. med. Sven Mahner für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern.

Herzlichen Dank natürlich an Herrn Oberarzt Dr. med. Steffen Kahlert- nicht nur für die Bereitstellung des interessanten und vielfältigen Themas- sondern auch für seine Zeit und sein unterstützendes Engagement.

Ebenfalls gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ärztlichen Zentralarchivs des Universitätsklinikums Großhadern für die freundliche Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinen lieben Eltern, Volker und Karin Lang, die mir mein Studium ermöglichten und mich immer in liebevollster Fürsorge begleitet und gefördert haben.

Ein Dankeschön auch an Dr. Thomas A. Jäger, Dr. Nikolai J. Hulde und Dr. Christin Pilzweger.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1. ALLGEMEINES ÜBER DIE MALIGNOME DES CORPUS UTERI	4
1.1.1. Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri	4
1.1.2. Risikofaktoren für die Entstehung eines Korpuskarzinoms	6
1.1.3. Grundlagen der operativen Therapie	8
1.1.4. Grundlagen der radioonkologischen Therapie	10
1.1.5. Grundlagen der systemischen Therapie	12
1.1.6. Grundlagen der Therapie der Uterussarkome	13
1.2. FRAGESTELLUNG	15
2. PATIENTINNEN UND METHODIK	16
2.1. PATIENTINNENKOLLEKTIV	16
2.2. METHODIK	18
2.2.1. Beobachtungszeitraum	18
2.2.2. Diagnosestellung des Primärtumors	19
2.2.3. Symptom der Erstmanifestation	19
2.2.4. Histologie	20
2.2.5. Grading	22
2.2.6. TNM- und R-Klassifikation	22
2.2.7. Operative Therapie	24
2.2.8. Adjuvante radioonkologische Therapie	27
2.2.9. Adjuvante systemische Therapie	28
2.2.10. Risikofaktoren	29
2.2.11. Karzinomfreies Überleben	29
2.2.12. Progression des Korpuskarzinoms	30
2.2.13. Sekundärmalignome	31

3. ERGEBNISSE	32
3.1. DEMOGRAPHIE UND PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA	32
3.1.1. Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt	36
3.1.2. Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt	39
3.1.3. Symptom bei Erstmanifestation	41
3.1.4. Histologie des Primärtumors	43
3.1.5. Grading des Primärtumors	46
3.1.6. TNM-Klassifikation des Primärtumors	48
3.1.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors	53
3.2. THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS	55
3.2.1. Operative Therapie des Primärtumors	56
3.2.2. Adjuvante Therapie	58
3.2.2.1. Adjuvante radioonkologische Therapie	59
3.2.2.2. Adjuvante systemische Therapie	63
3.3. RISIKOFAKTOREN	66
3.3.1. BMI	66
3.3.2. Nikotinabusus	68
3.3.3. Diabetes mellitus	70
3.3.4. Arterieller Hypertonus	71
3.3.5. Menarche und Reproduktionszeit	72
3.3.6. Fertilität	74
3.4. PROGNOSE	75
3.4.1. Prognose in Abhängigkeit der Ausdehnung der Lymphonodektomie	75
3.4.2. Prognose in Abhängigkeit der Lymphonodektomie bezogen auf das pT-Stadium	77
3.4.2.1. pT1 (low-risk)	80
3.4.2.2. pT1 (high-risk)	83
3.4.2.3. pT2	85
3.4.2.4. pT3/pT4	87

3.5. MULTIVARIATE ANALYSE	89
3.6. KOMPLIKATIONEN EINER LNE	90
3.6.1. Komplikationen der Lymphonodektomie bei adäquater Lymphonodektomie	91
3.6.2. Komplikationen der Lymphonodektomie bei inadäquater Lymphonodektomie	91
4. DISKUSSION	92
4.1. EINFLUSS VON PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA	93
4.1.1. Diagnosealter	93
4.1.2. Menopausenstatus	94
4.2. PROGNOSE IN ABHÄNGIGKEIT DER EIGENSCHAFTEN DES PRIMÄRTUMORS	95
4.2.1. Tumorstadium	95
4.2.2. Grading	96
4.2.3. Histologie	97
4.2.4. Hormonrezeptorstatus	98
4.3. ADJUVANTE THERAPIE	99
4.4. RISIKOFAKTOREN	101
4.5. PROGNOSEN IN ABHÄNGIGKEIT EINER LNE	103
4.5.1. Bedeutung der pT-Stadien	106
4.6. POSTOPERATIVER KRANKHEITSVERLAUF	109
4.6.1. Komplikationen der LNE	109
5. ZUSAMMENFASSUNG	111
6. LITERATURVERZEICHNIS	115

1. Einleitung

1.1. Allgemeines über die Malignome des Corpus uteri

1.1.1. Epidemiologie der Malignome des Corpus uteri

Mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 11.140 stellt die Krebserkrankung des Corpus uteri in Deutschland die häufigste Krebsart der femininen Genitalorgane und die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau dar (1, 2). Die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau insgesamt ist das Mammakarzinom (3). An allen bösartigen Neoplasien haben Malignome des Corpus uteri einen Anteil von ca. 6%. Statistisch erkrankt im Laufe ihres Lebens eine von 47 Frauen, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren liegt (1, 2). Im Vergleich mit anderen weiblichen Genitaltumoren, wie Zervix- oder Ovarialkarzinomen, liegt das mittlere Erkrankungsalter für Patientinnen mit Korpuskarzinom am Höchsten. Die Patientinnen mit Korpuskarzinom sind, abgesehen von denjenigen mit einem Karzinom der Vulva, die durchschnittlich ältesten (3).

In Deutschland erkranken jährlich ca. 27 von 100.000 Frauen an diesem Malignom (3). Das Robert-Koch-Institut gab für das Jahr 2006 eine europäische Inzidenz von 17,9 pro 100.000 Einwohner und eine weltweite Inzidenz von 12,6 pro 100.000 Einwohner bekannt. Im internationalen Vergleich liegt die Zahl der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten in Deutschland im mittleren bis unteren Drittel, während Tschechien mit der höchsten und die USA mit der zweithöchsten Zahl der Inzidenzen, laut Robert-Koch-Institut 2006, den Vergleich anführen. Hinsichtlich der Neuerkrankungen gibt es in Deutschland regionale Unterschiede mit der höchsten altersstandardisierten Inzidenz in Bremen und der geringsten in Berlin (1). Die 5-Jahres-Prävalenz von erkrankten Frauen in Deutschland lag im Jahre 2004 bei ca. 47.300, in 2006 bei etwa 48.000 und wurde für das Jahr 2010 auf 49.100 geschätzt (1, 2).

Im Zeitraum von 1980 bis 2004 ergab sich ein Rückgang der Inzidenzen bei Frauen im Alter von 40 bis 69 Jahren und eine Steigerung der jährlichen Erkrankungsraten bei Frauen über dem 70. Lebensjahr. Aufgrund des demographischen Wandels hat die Zahl der Inzidenzen insgesamt um 17% in genanntem Zeitraum zugenommen. Es zeigte sich aber in allen Altersgruppen ein Rückgang der Mortalität innerhalb dieser 24 Jahre. Die Zahl der Sterbefälle sank bis auf ca. 2.600 pro Jahr im Jahre 2004 (2). Laut Tumormanual sank innerhalb der letzten 25 Jahre die Mortalität von 9,5 auf 6 pro 100.000 Einwohner (3).

Meist sind Korpuskarzinome endometriale Karzinome, das heißt der Tumor geht von Epithelzellen des Endometriums aus (2, 4). Diese sind in ca. 80% der Fälle Adenokarzinome, also Karzinome mit endometrial-drüsiger Differenzierung (4, 5). Seltener handelt es sich um mesenchymale Tumore vom Myometrium oder Stroma des Endometriums ausgehend (3). Die Tumore können anhand ihres Wachstumsverhaltens unterschieden werden: Meist wächst der Tumor polypös-exophytisch in Richtung Uteruslumen, seltener diffus endophytisch-infiltrierend in Richtung Myometrium (4, 5). Das Tumorgewebe kann in den Uterus und in umliegende Gewebe infiltrieren und angrenzende Organe miteinvolvierern. Eine Metastasierung kann zum einen hämatogen nach dem Kavaltyp und zum anderen lymphogen in paraaortale und iliakale Lymphknoten erfolgen (5).

Es wird ebenfalls zwischen zwei Karzinomtypen, den hormonabhängigen und hormonunabhängigen Endometriumkarzinomen, unterschieden:

1. Hormonabhängiges Karzinom oder Typ-1-Karzinom:

Ausgelöst durch einen Hyperöstrogenismus auf die endometriale Schleimhaut entwickelt sich ein gut differenzierter Tumor mit Östrogen- und Progesteronrezeptoren und guter Prognose über die Vorstufe der endometrialen Hyperplasie. Patientinnen mit Typ-1-Karzinom sind signifikant älter als diejenigen mit Typ-2-Karzinom (4).

2. Hormonunabhängiges Karzinom oder Typ-2-Karzinom:

Es besteht keine oder lediglich eine geringe Expression von Hormonrezeptoren in wenig differenziertem Tumorgewebe. Beispiele für diese Art Tumor sind serös-papilläre oder klarzellige Formen. Diese Tumore entwickeln sich häufig ohne Risikofaktoren (4, 5).

1.1.2. Risikofaktoren für die Entstehung eines Korpuskarzinoms

Die monotherapeutische Östrogenapplikation gegen klimakterische Leiden erhöht das Risiko für die Entstehung eines endometrialen Korpuskarzioms. Die Dauer des natürlichen hormonellen Einflusses auf den Uterus ist durch den Zeitpunkt der Menarche und den der Menopause bestimmt. Da ein langjähriger Östrogeneinfluss das Erkrankungsrisiko erhöht, zählen eine frühe Menarche und eine späte Menopause zu den wichtigen Risikofaktoren, genauso wie Erkrankungen der Ovarien mit überschießender Östrogenproduktion(1, 2, 4, 5).

Der Langzeitgebrauch oraler Kontrazeptiva in Form von Östrogen-Gestagen-Kombinationen ist hingegen mit einem verringerten Korpuskarzinomrisiko verbunden (5, 14). Protektiv auf die Entstehung wirkt sich eventuell Zigarettenrauch aus, da unter Rauchern die Inzidenz von Endometriumkarzinomen geringer ist (15).

Als metabolischer Risikofaktor ist vor allem Adipositas zu nennen, aus der eine erhöhte Konversion von Androgenen zu Östrogenen mittels des Enzyms Aromatase resultiert, da Adipozyten mittels dieses Enzyms Estrogene aus Lipid-Vorläuferverbindungen synthetisieren und unabhängig von glandotropen Hormonen der Adenohypophyse sezernieren (2, 5-7).

Als weitere Risikofaktoren sind geringe Parität und anovulatorische Zyklen bekannt (4, 5). Die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus gelten allgemein als Risikofaktoren und sind zusammen mit der stammbetonten Adipositas und der Dyslipoproteinämie Komponenten des metabolischen Syndroms (4, 5, 8). Das metabolische Syndrom ist, genau wie seine Komponenten Hypertension und erhöhte Blutglukose, mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms verbunden.

Einige Beweise wurden auch für einen Effekt des Body-Mass-Index auf das Risiko gefunden (9-11). Von den Patientinnen mit Endometriumkarzinom weisen bis zu 90% die Trias Diabetes, arterieller Hypertonus und Adipositas auf (4).

Die Tamoxifeneinnahme aufgrund eines Mammakarzinoms geht mit einem erhöhten Risiko für endometriale Hyperplasien und Malignome einher (12). Durch die Einnahme von Tamoxifen über mehrere (meist fünf) Jahre ist das Risiko zu erkranken doppelt bis dreifach so hoch. In der Behandlung des Mammakarzinoms, im Rahmen der adjuvanten oder palliativen endokrinen Therapie eingesetzt, hat Tamoxifen sowohl eine antiöstrogene als auch eine östrogene Wirkung, welche als Hauptgrund für die Induktion des Endometriumkarzinoms gilt (4). Tamoxifen erhöht die Entstehung hormonell aktiver und karzinogener Östrogen-Metabolite signifikant und reduziert konkomitant die Bildung antiöstrogener und antikarzinogener Verbindungen, wie 2-Hydroxy- und 2-Methoxyestradiol (12). Aufgrund der empfohlenen sonographischen Kontrolluntersuchungen werden diese Tumore glücklicherweise meist in Frühstadien diagnostiziert und haben eine gute Prognose (4).

Eine Hyperplasie des Endometriums ist mit dem Risiko einer Weiterentwicklung zum Karzinom verbunden, wobei bei den vier unterschiedlichen Arten, der einfachen Hyperplasie mit oder ohne Atypien und der komplexen Hyperplasie mit oder ohne Atypien, das Progressionsrisiko zu einem endometrialen Karzinom differiert.

Eine Studie mit 170 Patientinnen, bei denen eine unbehandelte Hyperplasie des Endometriums vorlag, beschrieb einen nicht signifikanten Trend dahingehend, dass eine Progression zum Karzinom häufiger bei den komplex- atypischen Hyperplasien eintritt (3, 13).

Patientinnen mit Lynch-Syndrom, auch als hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom bekannt, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Malignome außerhalb des Kolons. Betroffene haben ein Risiko für Endometriumkarzinome von bis zu 60% (5, 8).

1.1.3. Grundlagen der operativen Therapie

Die Therapie des Endometriumskarzinoms hat sich innerhalb der letzten Jahrzehnte geändert. Die Durchführung einer alleinigen Strahlentherapie ist seit den Achtzigerjahren mehr und mehr verlassen worden, da die operative Therapie dieser überlegen ist (16). Die operative Therapie stellt für jedes Stadium die Methode der Wahl dar (3). Das Ausmaß des operativ-therapeutischen Vorgehens bei einem Endometriumkarzinom ist stadienabhängig, beinhaltet jedoch prinzipiell die Hysterektomie und die beidseitige Adnexektomie. Laut den aktuellen konsensusbasierten interdisziplinären Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms ist, neben der Exstirpation von Uterus und Adnexen, eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Tumoren mit niedrigem Rezidivrisiko (in dieser Arbeit entsprechen diese Fälle aufgrund der damals geltenden TNM-Klassifikation dem Stadium pT1a und pT1b, mit G1 und G2) fakultativ. Nach heutiger TNM-Klassifikation würden diese Tumore generell als pT1a klassifiziert.

Bei allen höheren T-Stadien oder bei G3 ist die systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie jedoch obligat- vorausgesetzt, dass es der Gesundheitszustand der Patientin erlaubt. Ab dem Stadium pT3a sollte eine Omentektomie und ab Stadium pT3b eine teilweise oder vollständige Kolpektomie erfolgen. Im weit fortgeschrittenen Stadium pT4 sollte sich der Adnexextirpation je nach Tumorbefall von Harnblase oder Rektum eine vordere oder hintere Exenteration anschließen.

Zur Optimierung nachfolgender palliativer Maßnahmen sollte auch bei inkurablen Tumorsituationen eine operative Intervention in Form eines Tumor-Debulking vorgenommen werden.

Die systemische Lymphonodektomie sollte die paraaortalen Lymphknoten bis zum Nierenstiel erfassen. Als adäquat wurde in dieser Studie eine Lymphonodektomie bezeichnet, bei welcher mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entnommen wurden.

Der operative Zugang erfolgt in der Regel über einen medianen Längsschnitt. Ein vaginales Operationsverfahren sollte die Ausnahme bei Verzicht auf die Lymphknotenentfernung, bei Komorbidität oder abdominaler Inoperabilität bleiben, da durch die Inspektion und Palpation während der Laparotomie intraperitoneale Metastasen diagnostiziert werden können (3, 17).

Eine dritte Variante des operativen Zugangsweges ist die laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH) mit Adnex- und Lymphknotenentfernung (3). Diese minimal- invasive Methode ist eine Alternative besonders bei multimorbiden Patientinnen, da sie mit geringerem intraoperativem Blutverlust und geringerer postoperativer Morbidität verbunden ist (17-19).

Hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und der Überlebensraten innerhalb von fünf Jahren ist das endoskopische dem konventionellen Verfahren ähnlich (20).

Während der Operation erfolgt zunächst die Entnahme einer Spülzytologie aus der Excavatio rectouterina und die ausführliche inspektorische und palpatorische Beurteilung von Omentum majus, den Beckenorganen, den Adnexen, dem Intestinum, dem Peritoneum, der Leber, der drainierenden Lymphknoten und des Diaphragmas (17). Zur Vermeidung einer Aussaat von Tumorzellen sollte der Uterus mit stumpfen Klemmen gefasst und die Tuben mit Klemmen verschlossen werden (3, 17).

1.1.4. Grundlagen der radioonkologischen Therapie

Die Indikation für eine primäre radioonkologische Therapie besteht im Falle von Inoperabilität und wird meist als kombinierte Therapie, bestehend aus Kontakt- und Perkutantherapie, durchgeführt (3, 17). Die Brachytherapie ist durch die vaginale oder intrauterine Einbringung von Applikatoren direkt am Tumor wirksam und schont durch den Strahlungsintensitätsverlust nach peripher umliegende gastrointestinale und urogenitale Organe. Mit fraktionierten Einzeldosen von 4,5 bis zu 7,5 Gy sollten im Abstand von einer Woche bis zu sechs Applikationen stattfinden.

Allerdings werden somit Gewebe außerhalb des Uterus nicht tumorvernichtend bestrahlt (17). Für alle höheren Tumorstadien mit einer Tumorausbreitung über den Uterus hinaus oder einer Lymphgefäßinvasion macht daher eine perkutane Teletherapie Sinn (3).

Da bei der Teletherapie die Strahlung von außen auf den Körper gebracht wird und es trotz bestmöglicher Schonung umliegender Organe unausweichlich zu deren Mitbestrahlung kommt, ist dabei die Komplikationsrate an Lymphödemen der unteren Extremitäten und an intestinalen Störungen erhöht (3).

Die adjuvante Strahlentherapie, definiert als zusätzliche Strahlentherapie nach erfolgter Tumorresektion, kann sowohl die intrakavitäre vaginale Brachytherapie, als auch die externe Therapie oder deren Kombination umfassen und dient im Sinne einer Verbesserung der lokoregionären Therapie durch Ausschaltung möglicherweise vorhandener lokoregionärer Mikrometastasen.

Ziel ist die Senkung der Lokalrezidivrate und die Verbesserung der Überlebensrate (3). Die Indikation zur strahlentherapeutischen Behandlung ist stets risikoadaptiert und sollte nach chirurgischer Intervention die Ausdehnung der Lymphonodektomie einkalkulieren. Die vaginale Brachytherapie rückt desto mehr in den Vordergrund, je ausgiebiger die pelvine Lymphknotenentfernung stattgefunden hat (3).

Sowohl ohne als auch mit erfolgter Lymphonodektomie ist im Stadium pT1a G1-2 pN0 M0 keine adjuvante Therapie nötig. Anders im gleichen Stadium mit G3 – Differenzierung und allen höheren T-Stadien: Hier ist ab pT1b G2-3 pN0 M0 und schlechter eine adjuvante Brachytherapie indiziert. Im Stadium pT1b G1 N0 M0 und pT4 N0 M0 ist eine individuelle Indikationsstellung erforderlich (3).

In den Stadien pT3 und pT4 pN0, N1, Nx, cN0 oder cN1, sowie bei klarzelligen und serösen Tumoren, sollte eine externe Radiatio, eine Teletherapie, gegebenenfalls kombiniert mit einer Brachytherapie und Chemotherapie oder eine alleinige Chemotherapie erfolgen.

Diese perkutane Bestrahlung scheint in diesen Fällen mit einer Ausbreitung des Tumors über den Uterus hinaus und eines wahrscheinlichen Befalls der Lymphabflusswege sinnvoll (3, 17).

Unterschiede in der adjuvanten Bestrahlungsart, abhängig von der Lymphonodektomie, ergeben sich für die Stadien pT1c und pT2: ohne systematische Lymphknotenentfernung (pelvin = 15, paraaortal = 10) (Nx, cN0) sollte eine Teletherapie und eventuell eine zusätzliche Brachytherapie durchgeführt werden, während mit erfolgter systematischer Lymphonodektomie (pN0) eine nur vaginale Brachytherapie ausreichend ist (17).

Die retrospektive Studie von Jolly S. aus dem Jahre 2005 hat bei dem Vergleich der postoperativen Behandlung von endometrialen Adenokarzinomen im Stadium I-II mit perkutaner versus HDR- (hypofractionated high-dosis-rate) vaginaler Brachytherapie gezeigt, dass beide Verfahren vergleichbare Gesamtüberlebensraten, sowie lokoregionäre und Gesamtrezidivraten aufweisen (21). Eine Steigerung des Gesamtüberlebens im Stadium pT1c durch eine adjuvante Radiatio konnte in einer großen retrospektiven Studie belegt werden (22). In der Regel findet eine externe Radiatio fünfmal pro Woche zu Einzeldosen von je 1,8 bis 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 bis 59 Gy statt (3).

Die Strahlenschäden sind zum einen von der Gesamtdosis, zum anderen von der Fraktionierung der Einzeldosen abhängig (3).

1.1.5. Grundlagen der systemischen Therapie

In fortgeschrittenen Stadien des Endometriumkarzinoms, FIGO III und FIGO IV, sowie in Rezidivfällen hat sich eine systemische Chemotherapie in Form einer Polychemotherapie als wirksam bewährt (3). Mehrere Zytostatika werden zu einem Behandlungsregime kombiniert.

In einer Studie konnte ein Überlebensvorteil durch eine kombinierte Chemotherapie im Vergleich zu einer Ganzabdomenbestrahlung für Patientinnen mit Endometriumkarzinomen im Stadium III und IV oder mit high-risk Tumoren nachgewiesen werden (17, 23).

Die dabei angewandte Kombination der Zytostatika Doxorubicin und Cisplatin galt als effektivste systemische Therapie in hohen Tumorstadien (3). Es ergab sich ein nur mäßiger Überlebensvorteil und signifikant höhere Ansprechraten durch die Kombination gegenüber der Monochemotherapie mit Doxorubicin in einer randomisierten Studie (24).

Ein signifikanter Vorteil, nicht nur bezüglich der Ansprechrate, sondern auch des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Stadium III und IV, konnte mittels einer Polychemotherapie mit drei Zytostatika im Vergleich zu genannter Zweierkombination erzielt werden. Diese Kombination enthält als zusätzliche dritte Komponente das Taxan Paclitaxel (25).

Laut den konsensusbasierten Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms ist die adjuvante endokrine Therapie mit Gestagenen nicht gewinnbringend. Eine randomisiert-kontrollierte Studie von 2011 zeigte keine Evidenz, die den Gebrauch von einer adjuvanten Gestagentherapie unterstützen würde, denn es ergab sich durch eine Meta-Analyse von vier Studien weder ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Sterberisikos noch ein Beleg durch eine Studie über sieben Jahre für eine unterschiedliche Rezidivhäufigkeit zwischen der Progesteron- und der Kontrollgruppe (26).

1.1.6. Grundlagen der Therapie der Uterussarkome

Die Uterussarkome sind eine Klasse seltener Tumore, die zu aggressiver Ausbreitung und früher Metastasenbildung neigen. In diesem Kollektiv wurden 26 Fälle mit Uterussarkom identifiziert (12 Myosarkome und 14 Stromasarkome).

Da diese sowohl in der Tumorbilogie als auch in der onkologischen Therapiestrategie deutliche Unterschiede zum Vorgehen bei einem klassischen Endometriumkarzinom aufweisen, wurden diese in der weiteren Auswertung der Daten nicht weiter berücksichtigt. Zur Vollständigkeit soll hier ein kurzer Überblick über die therapeutische Strategie gegeben werden.

Der chirurgische Eingriff ist die Therapie der Wahl bei den Sarkomen. Die Vorgehensweise weicht nicht von der bei Endometriumkarzinomen ab, wobei eine eventuelle zusätzliche Omentektomie im Raum steht.

Insgesamt reagieren die Sarkome nur wenig auf Bestrahlungen oder Systemtherapien. Das Tumervolumen der Sarkome sollte operativ verkleinert werden, vor allem bei fortgeschrittenen Stadien (3).

Die Lymphonodektomie sollte sich im Falle von Leiomyosarkomen auf die sogenannten „bulky nodes“, stark vergrößerte Lymphknoten, reduzieren, da eine Lymphknotenentfernung nicht zu einer nachweislichen Verbesserung des Überlebens führt (3).

Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle kommt der adjuvanten perkutanen Bestrahlung Bedeutung zu (3). Eine in 2011 veröffentlichte Studie bestätigt, dass Frauen mit Leiomyosarkomen und endometrialen Stromasarkomen, die eine adjuvante Bestrahlung erhielten, sich hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle gegenüber der Frauen mit alleiniger Operation verbesserten (27).

Die Ergebnisse der Studie von Sahinler I. et al. deuten dies ebenfalls an (28). Eine weitere Studie mit 2677 Frauen aus dem Jahre 2004 zeigte ein signifikant längeres relatives Fünf-Jahres-Überleben in der Gruppe mit Operation und Bestrahlung verglichen mit der Gruppe mit alleiniger chirurgischer Therapie (29). Keinen Einfluss auf das Überleben hatte die adjuvante Radiotherapie bei einer retrospektiven Studie mit 1010 Frauen mit endometrialem Stromasarkom von 2009. Sie korrelierte in keinem FIGO-Stadium mit einem verbesserten Überleben. Auch hatte hier die Lymphonodektomie keinen Einfluss auf das Überleben (30).

Leiomyosarkome sprechen hinsichtlich der systemischen Therapie nicht auf Platin-Derivate an, jedoch auf Anthrazykline und Ifosphamid. Eine endokrine Therapie ist hier nicht von Nutzen. Bei den Stromasarkomen verhält es sich bezüglich der Wirksamkeit von Zytostatika ganz ähnlich wie bei den Leiomyosarkomen, wobei in der Therapie zwischen high- und low-grade Stromasarkomen unterschieden werden muss.

Bei den low-grade Formen ist das Ansprechen auf eine endokrine Therapie gut und in fortgeschrittenen Stadien wird auch Carboplatin verwendet. Eine Hormontherapie ist bei dem malignen Müller'schen Misch tumor, dem Karzinosarkom, hingegen unwirksam. Platin-Derivate, Ifosphamid und Taxane sind in diesen Fällen hilfreich (3).

1.2. Fragestellung

In frühen Stadien des Endometriumkarzinoms sind die pelvinen Lymphknoten der häufigste Ort einer extrauterinen Tumorausbreitung. Das FIGO- Stadium III besitzt die prozentual größte Häufigkeit an pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen (3).

In der Literatur wird der Nutzen der Lymphonodektomie kontrovers diskutiert (31-35). Beispielsweise hat ein retrospektiver Report einen therapeutischen Nutzen mit der Lymphonodektomie verbunden (36). Diesen Effekt haben wiederum einige erschienene prospektive Studien in Frage gestellt (37).

Eine italienische randomisierte klinische Studie untersuchte anhand von 514 Patientinnen mit einem FIGO I- Endometriumkarzinom, ob eine zur Hysterektomie und bilateralen Salpingo-Ovarektomie zusätzliche systematische Lymphknotenentfernung das Gesamtüberleben und das tumorfreie Überleben verbessern kann. Im Durchschnitt wurden in der Gruppe der systematischen pelvinen Lymphonodektomie dreißig Lymphknoten entfernt. Diese Entfernung verbesserte das operative Staging, da in betreffender Gruppe deutlich häufiger Lymphknotenmetastasen gefunden werden konnten. Die Ergebnisse zeigten allerdings, dass sowohl frühe als auch späte postoperative Komplikationen signifikant häufiger nach Lymphadenektomie vorkamen, aber durch die Exstirpation der pelvinen Lymphknoten und dem dadurch verbesserten operativen Staging keine Verbesserung des tumorfreien- oder des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte (38).

Die aktuellen Erkenntnisse der Teilnehmer des biannualen Treffens der „International Gynecologic Cancer Society“ aus dort vorgestellten Daten beinhalten, dass die Lymphonodektomie - trotz aller Kontroverse- einen wichtigen Stellenwert in der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms einzunehmen scheint. Sicherlich ist diese diagnostisch wertvoll. Der therapeutische Nutzen einer adäquaten pelvinen und pelvin- paraaortalen Lymphknotenexstirpation ist dagegen unsicher, da eine deutlich Diskrepanz aus prospektiven und retrospektiven Studien besteht (39).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Leitlinienkonformität in der Behandlung der Patientinnen dieses Kollektivs zu analysieren. Dabei steht die Lymphonodektomie im Mittelpunkt des Interesses. Die Auswertungen der Krankheitsverläufe der lymphonodektomierten Patientinnen dieser Studie könnten Aufschlüsse hinsichtlich der Prognose in Abhängigkeit einer adäquaten oder inadäquaten Lymphonodektomie zeigen.

In dieser Arbeit soll des Weiteren untersucht werden, ob die für die Erkrankung bekannten Risikofaktoren einen Einfluss auf die Prognose nehmen.

2. Patientinnen und Methodik

2.1. Patientinnenkollektiv

Diese retrospektive Studie untersucht den Krankheitsverlauf von insgesamt 518 Patientinnen, die im Zeitraum 1993 bis 2008 aufgrund eines Malignoms des Corpus uteri in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Großhadern behandelt wurden.

Hauptaugenmerk gilt in dieser Studie 475 Patientinnen von den 518, die im Klinikum Großhadern die Primärtherapie ihrer Tumorerkrankung erhalten haben.

Bei den anderen Patientinnen handelt es sich um extern bereits behandelte Patientinnen (n= 14), die eine Komplettierungsbehandlung ihrer Tumorerkrankung in der Frauenklinik Großhadern erhielten, des Weiteren um Frauen, bei denen erst das Rezidiv in Großhadern therapiert wurde (n=25).

In vier weiteren Fällen besteht ebenfalls keine Auswertbarkeit, darunter eine Patientin mit einem Rhabdomyosarkom, eine Patientin mit einem Karzinom innerhalb einer Endometriose und um zwei Patientinnen, die sich lediglich zur Nachsorgeuntersuchung vorstellten.

Der Großteil der Angaben wurde der archivierten Datenbank der Gynäkologie im Zentralarchiv des Klinikums Großhadern entnommen. In Einzelfällen wurde zur Informationsgewinnung über die genaue operative Therapie Akteneinsicht im Zentralarchiv des Pathologischen Institutes der Ludwig-Maximilians-Universität München genommen. Informationen wie z.B. Patientenidentifikation, Name, Geburtsdatum, Anschrift, Diagnosejahr und Todesdaten wurden vom Tumorregister München bereitgestellt.

Das Diagnosealter der Patientinnen wurde aus den vom Tumorregister München erhaltenen Geburtsdaten und dem durch Akteneinsicht gewonnenen Diagnosedatum errechnet.

Da das Malignom des Corpus uteri eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist (40), wurden zum Überblick der Altersverteilung zwei Gruppen mit Diagnosealter über und unter dem 70.Lebensjahr unterschieden.

Informationen über das Vorliegen früherer (n=50) und synchroner Malignome (n=35) konnten ebenfalls mittels des Tumorregisters München und der Aktendaten erhoben werden.

Alle Frauen mit früheren Tumorerkrankungen in ihrer Patientengeschichte erhielten aufgrund des Korpuskarzinoms ihre Primärtherapie in Großhadern (n=50).

Bei (n=34) Patientinnen mit synchroner maligner Zweiterkrankung handelte es sich im Falle des Korpuskarzinoms um die Primärtherapie im Hause, bei (n=1) Patientin um die Weiterbehandlung nach vorheriger externer Therapie.

In beiden Gruppen wurden den Akten sowohl die Erkrankungsdaten, als auch die Tumorentitäten entnommen.

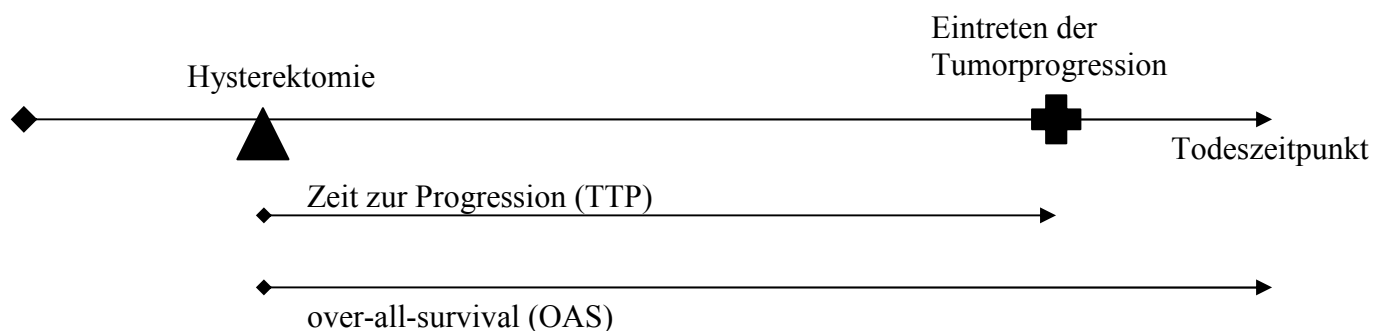
Aufgrund der möglichen Auswirkung synchroner Malignome auf Therapie und Prognose, wurde in diesen Fällen das Tumorstadium nach der pTNM-Klassifizierung, sofern vorhanden, ebenfalls miterfasst.

2.2. Methodik

2.2.1. Beobachtungszeitraum

In dieser Studie wurden das mediane Gesamtüberleben (OAS) und die Zeit bis zum Progress (time to progression; TTP) betrachtet. Für diese Studie wurde TTP anstelle des Ausdrucks disease-free-survival gewählt, da in dem untersuchten Kollektiv Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten oder nicht sicher tumorfrei operierten Erkrankungen eingeschlossen blieben.

Als Endpunkt für OAS wurde der Todeszeitpunkt unabhängig der Ursache gewählt, als Endpunkte für TTP galten eine dokumentierte Progression des Korpuskarzioms, die Progression oder Auftreten eines Sekundärmalignoms, sowie jeglicher Todesfall ohne dokumentierte Tumorprogression. Folgende Grafik gibt einen Überblick über die Ereignisse des Beobachtungszeitraums:



2.2.2. Diagnosestellung des Primärtumors

Laut einer aktuellen deutschen Studie ist das Screening asymptomatischer Frauen auf ein Endometriumkarzinom von wissenschaftlichem Standpunkt aus derzeit nicht gerechtfertigt. Jedoch sollten Frauen mit Blutungsstörungen, wie azyklischen oder postmenopausalen Blutungen, einer histologischen Untersuchung zugeführt werden, insbesondere, wenn diese Frauen Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom aufweisen (41).

Bei den Patientinnen dieser Studie war, nach gynäkologischer Untersuchung und vaginaler Sonographie, die Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio die diagnostische Methode der Wahl.

Als Diagnosedatum wurde das Eingangsdatum des Materials der fraktionierten Abrasio im histopathologischen Befundbericht verwendet, da dieses Datum als definitiver Zeitpunkt der Feststellung der Tumordiagnose angesehen werden kann.

2.2.3. Symptom der Erstmanifestation

Postmenopausale Blutungen und Metrorrhagien sind typische Symptome (42). Um einen Überblick über die unterschiedlichen Manifestationsformen der Tumorerkrankung dieser Patientinnen zu gewinnen, wurden sie folgenden fünf Subgruppen zugeordnet:

1. Keine Angaben
2. Spezifische Symptome
3. Zufallsbefund OP-Präparat
4. Zufallsbefund bei gynäkologischer (Vorsorge-)Untersuchung
5. B-Symptomatik

Die Subgruppe „Spezifische Symptome“ umfasst jegliche Störungen des Blutungscharakters, wie z.B. Menorrhagien, Menometrorrhagien, Metrorrhagien, Hypermenorrhoe und Schmierblutungen sowie vor allem die postmenopausale Blutung als Kardinalsymptom des Corpuscarcinoms.

Die Subgruppe „B-Symptomatik“ umfasst folgende Trias an Symptomen (43) :

1. Fieber
2. Gewichtsverlust
3. Nachtschweiß

Die Erhebung der Art der Erstmanifestation aus den Daten erfolgte anhand des Bogens „Ersterhebung Endometriumkarzinom“ der gynäkologischen Klinik Großhadern und der gynäkologischen Anamnese.

2.2.4. Histologie

Die tumorösen Veränderungen des Corpus uteri werden entsprechend der Richtlinien der WHO in folgende drei Hauptgruppen mit jeweiligen Unterformen klassifiziert (3, 44).

1. Epitheliale Tumore und verwandte Veränderungen
2. Mesenchymale Tumore
3. Gemischt epitheliale- mesenchymale Tumore

Folgende Tabelle veranschaulicht die Zuordnung der in dieser Studie relevanten histopathologischen Subtypen:

Epitheliale Tumore	Mesenchymale Tumore	Gemischt epithelial-mesenchymale Tumore
<i>Endometriales Karzinom</i> <ul style="list-style-type: none"> • Endometroides Adenokarzinom • Seröses • Muzinöses • Gemischtes • Klarzelliges • Plattenepitheliales 	<i>Endometriale Stromatumore</i> <ul style="list-style-type: none"> • Stromasarkom, low grade • Stromaknoten • Undifferenziertes Stromasarkom 	Karzinosarkom
<i>Endometriale Hyperplasie</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-atypisch • Atypisch 	<i>Tumoren der glatten Muskulatur</i> <ul style="list-style-type: none"> • Leiomyosarkom • Leiomyom in histologischen- und Wachstumsvarianten 	Adenosarkom
<i>Endometrialer Polyp</i>	<i>Verschiedene mesenchymale Tumoren</i>	Adeno-und Karzinofibrom
<i>Tamoxifen-assoziierte Läsionen</i>		Adenomyom, atypische polypoide Variante

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Tumore des Corpus uteri (2003) (3, 44)

Die in dieser Studie verwendete histologische Diagnose war die des pathologischen Befundberichtes der Hysterektomie.

Bei pluriformer Differenzierung eines Tumors wurde nicht der dominierend vorherrschende Subtyp, sondern der aggressivere gewertet.

Aufgrund des Östrogenstimulus bestehen häufig Myome gleichzeitig mit einem Endometriumkarzinom (4).

Das Vorhandensein eines Uterus myomatosus als weiterer Parameter, welcher, sofern vorhanden, im pathologischen Bericht Erwähnung findet, wurde für diese Studie erhoben. Histologisch voneinander unterschieden werden das Leiomyom, das Fibromyom und das Adenomyom.

Da das Adenomyom als Endometriosis genitalis interna gleichsam zu einer Form der Endometriose zählen kann (4), werden zusammengefasst alle anderen Myomformen von dem Adenomyom in dieser Studie unterschieden.

2.2.5. Grading

Der Differenzierungsgrad der Tumore wurde anhand der heute gängigen histopathologischen Graduierung, welche die histologische Übereinstimmung von Tumorgewebe mit Ursprungsgewebe berücksichtigt, eingeteilt.

Gx	G1	G2	G3	G4
Differenzierung nicht zu bestimmen	Hochgradig differenziert	Mittelgradig differenziert	Wenig differenziert	Undifferenziert

Tabelle 2: histopathologische Tumorgraduierung (5, 45).

Aufgrund der oft unterschiedlichen Materialmenge der fraktionierten Abrasio gegenüber derjenigen der Hysterektomie wurde in dieser Studie das Grading des histopathologischen Befundes der Kürettage berücksichtigt, wenn das Grading dieses Befundes höher war, als das des Befundes der Hysterektomie.

In allen anderen Fällen wurde das Grading nach Hysterektomie gewertet.

2.2.6. pTNM-und R- Klassifizierung

Zum vollständigen operativen Staging des Endometriumkarzinoms gehören Hysterektomie, bilaterale Adnektomie und pelvine/paraaortale Lymphknotenentfernung (3).

Anhand des histopathologischen Befundes der Hysterektomie erfolgte die Einteilung der Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation.

Die R-Klassifikation beschreibt den Residualtumorstatus nach Abschluss einer operativen Therapie. Dabei wird nicht nur die lokoregionäre, sondern die Gesamttumormasse erfasst.

Folgendermaßen wird der Status des Residualtumors klassifiziert:

- RX : Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 : Kein Residualtumor vorhanden
- R1 : Mikroskopischer Residualtumor
- R2 : Makroskopischer Residualtumor

In der onkologischen Praxis hat sich die R-Klassifikation als wesentlicher prognostischer Faktor etabliert (48).

Die Operationspräparate dieses Patientinnenkollektivs wurden im Pathologischen Institut der Universität München befundet und dabei die Tumorschnittländer untersucht. Der Tumorabstand zum Resektionsrand angegeben in Millimetern war von Interesse bei der mikroskopischen Befundung, um die Präparate der entsprechenden Kategorie der R-Klassifikation zuordnen zu können.

Reichte tumoröses Gewebe nicht oder > 0 mm an den Resektionsrand heran, wurde eine tumorfreie R0-Resektion erzielt. Im Falle eines Hineinreichens tumorösen Gewebes in den Schnitttrand, also einem Abstand $R = 0$ mm, handelte es sich um eine R1 –Resektion. Die Fälle, in welchen die Patientinnen bereits eine Fernmetastasierung besaßen oder intraoperativ makroskopischer Resttumor belassen wurde, waren R2-reseziert. War die Beurteilung der Schnittländer nicht suffizient möglich, wurden diese Patientinnen RX klassifiziert.

Erfolgte durch das pathologische Institut eine Testung des Hysterektomiepräparates oder des Rezidivmaterials auf Östrogen- und/ oder Gestagenrezeptoren, war diese Information gleichfalls den pathologischen Berichten zu entnehmen. Die Patientinnen dieser Studie konnten somit fünf Gruppen zugeteilt werden:

	<i>Gruppe 1</i>	<i>Gruppe 2</i>	<i>Gruppe 3</i>	<i>Gruppe 4</i>	<i>Gruppe 5</i>
Östrogenrezeptor	+	+	-	-	Keine Angabe
Gestagenrezeptor	+	-	+	-	Keine Angabe

Tabelle 3: Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes

Die Stärke der Reaktionsergebnisse anhand der Färbeintensität und des Prozentsatzes rezeptorpositiver Tumorzellkerne in Form des immunreaktiven Scores nach Remmele und Stegner (46) konnte, mangels Angaben, in dieser Studie nicht berücksichtigt werden.

2.2.7. Operative Therapie

Das Ausmaß der operativen Therapie des Korpuskarzinoms ist stadienabhängig. Wie die Hysterektomie gehört die beidseitige Adnexektomie zur Standardtherapie des Endometriumkarzinoms (3). Anhand der histologischen Diagnose der fraktionierten Abrasio, Einschätzung der Tumorausdehnung durch intraoperative makroskopische und palpatorische Beurteilung, sowie vor allen Dingen durch den pathologischen Befund der Schnittuntersuchung des Uterus, wurde bei den Patientinnen dieser Studie über die Notwendigkeit einer pelvinen und ggf. paraaortalen Lymphonodektomie entschieden.

Aufgrund von Alter, Komorbidität, internistischen Risiken und Adipositas permagna musste in Ausnahmefällen von einer ausgedehnten operativen Sanierung in Form der abdominalen Hysterektomie und Adnexektomie mit oder ohne Lymphknotenentfernung abgesehen werden, obwohl entsprechendes Vorgehen leitliniengemäß angezeigt gewesen wäre.

Die Operationsberichte der Primärtherapie gaben Aufschluss über Art, Ausmaß und Datum der operativen Therapie, sowie über den Operateur.

Somit konnten nicht nur zwei entsprechende Patientinnengruppen mit und ohne Lymphonodektomie unterschieden werden, sondern ebenso die Gruppe mit Lymphknotenentfernung am Hysterektomitermin von der Gruppe der nachträglichen Lymphonodektomie zur Operationskomplettierung.

Eine Lymphonodektomie im Rahmen einer Rezidivtherapie wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die Anzahl der pelvin und paraaortal exzidierten und untersuchten Lymphknoten konnte den pathologischen Befunden entnommen werden.

Eine Lymphonodektomie wurde in dieser Studie als adäquat bezeichnet, wenn, wie in der interdisziplinären Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms empfohlen, bei einer nach Tumorstadium indizierten Lymphonodektomie mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten entnommen wurden.

Es erfolgte die Unterscheidung zwischen pelvin rechts und pelvin links entnommenen Lymphknoten und die Erfassung der anteilmäßig tumorinfiltrierten LK pelvin und paraaortal.

Zu beachten ist, dass z.B. mesenteriale Lymphknoten und Netzlymphknoten, die nicht eindeutig pelvin, paraaortal oder interaortocaval zuzuordnen waren, von der Gesamtzahl aller exstirpierten Lymphknoten des pathologischen Berichtes subtrahiert wurden. Das heißt, nur eindeutig zuteilbare Lymphknoten wurden bei der Frage nach der Lymphonodektomie gewertet, da sich diese Studie ausschließlich mit der Frage der Auswirkung der pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie auf die Prognose beschäftigt und anderweitige Lymphknoten nicht betrachtet. Obturatorische und sakrale Lymphknoten mit Seitenbezeichnung wurden den jeweiligen pelvinen zugerechnet.

Ebenso die Lymphknoten entlang der A. iliaca communis links und rechts, sowie die der A. iliaca interna und A. iliaca externa rechts und links. Zu den paraaortal entfernten Lymphknoten zählten ferner ebenfalls die paracavalen, wie die interaortocavalen.

Die so erfasste Ausdehnung der Lymphonodektomie, verglichen mit dem diagnostizierten Grading und Staging, erlaubte anhand der Leitlinien zur Behandlung des Endometriumkarzinoms (17) die Einteilung der lymphonodektomierten Patientinnen in zwei Subgruppen mit entweder adäquater oder inadäquater Lymphknotenexzision.

Von Interesse bei der Frage nach der Ausdehnung der paraaortalen Lymphknotenentfernung war in dieser Studie die Häufigkeit einer Exstirpation oberhalb und unterhalb der A. renalis. Den Operationsberichten waren die Informationen über die Vorgehensweise der Lymphonodektomie zu entnehmen. Entsprechende Patientinnen konnten so drei Gruppen zugeteilt werden:

- Exstirpation der Lymphknoten bis zur Arteria renalis
- Exstirpation der Lymphknoten kaudal der Arteria renalis
- Keine Angaben über Lokalisation der paraaortalen Lymphonodektomie

Die Komplikationsraten nach abdomineller Hysterektomie und Adnexektomie liegen bei 1-6%, mit zusätzlicher Lymphonodektomie bei 7-20% (3). In einer retrospektiven Studie von Konno Y. et. al. von 2011 zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede in der Rate postoperativer Lymphödeme, Lymphzysten und Thrombosen zwischen Patientinnen nach pelviner Lymphadenektomie und Patientinnen nach pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie.

Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate an nötigen Sekundäroperationen aufgrund postoperativer Komplikationen (47).

In dieser Studie wurden nicht nur unmittelbar postoperative, sondern auch während der Nachsorge apparent gewordene Komplikationen betrachtet.

2.2.8. Adjuvante radioonkologische Therapie

Die adjuvante Strahlentherapie sollte bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv erfolgen, um dieses Risiko zu senken. Dieses erhöhte Risiko ist gegeben im Falle einer myometranen Infiltration über die Hälfte, einer schlechten Tumorzellendifferenzierung, einer Lymphgefäßinvasion durch den Tumor und durch hohes Alter der Patientin (17).

Bei den Patientinnen dieser Studie fand in der Regel eine postoperative Strahlentherapie ab einem Stadium pT1b G2-3 und schlechter statt. Abgesehen wurde von indizierten adjuvanten Radiotherapien aufgrund von hohem Alter der Patientin, medizinischen Kontraindikationen und Ablehnung der Maßnahmen seitens der Patientin.

Informationen über die radioonkologischen Behandlungen waren den separaten Strahlentherapie-Akten des Zentralarchivs zu entnehmen.

In der Regel fand die adjuvante Bestrahlung innerhalb von 4-5 Wochen statt. Die Zahlen der Gesamtdosen bewegen sich, aufgrund von Verträglichkeit und Wandlungen von Behandlungskonzepten über die Zeit, zwischen 30 und 60 Gy. In der Regel fanden 4 Bestrahlungen je 7,5 Gy oder je 10 Gy statt.

Die Art der adjuvanten Radiatio nach Erstdiagnose, Ort der Strahlentherapie und die verwendeten Dosierungen wurden für diese Studie erfasst. Durch die genauen Daten der Strahlentherapien konnte nicht nur deren genaue Dauer, sondern auch die zeitliche Korrelation zur operativen Therapie ermittelt werden.

Die Patientinnen mit adjuvanter Bestrahlung konnten drei Strahlentherapiearten zugeteilt werden:

- Vaginales Afterloading
- Perkutane Radiatio
- Kombinierte Strahlentherapie

2.2.9. Adjuvante systemische Therapie

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie von 16 Jahren veränderten sich die Schemata der adjuvanten systemischen Therapie, so dass diese Studie lediglich eine Darstellung der meistgebrauchten Zytostatika und Hormonpräparate vornehmen kann.

Eine adjuvante Systemtherapie erfolgte in der Regel bei FIGO-Stadium III und IV oder bei niedrigeren FIGO-Stadien von high-risk Tumoren, sowie bei inoperablen Tumoren oder nach R2-Resektionen.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums in den 90er Jahren fand die Kombination Platin/Cyclophosphamid häufig Anwendung, wie auch das CEP- oder das CAP-Schema. Diese Therapieregime sind in neuester Zeit der Zweifachkombination Platin /Paclitaxel oder der Dreifachkombination Platin/Paclitaxel/Epirubicin gewichen.

In der Regel fanden 6 Zyklen der adjuvanten Chemotherapie in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten statt.

Die adjuvante endokrine Therapie fand in der Regel als additive Hormontherapie mit Medroxyprogesteronacetat statt. Die Therapie mit 200mg MPA oral ist initial bei Tumoren der Klasse FIGO III und IV und in Rezidivfällen effektiv (3). Vor allem bei positivem Gestagenrezeptorstatus und guter Differenzierung der Tumorzellen ist die Ansprechrate auf MPA höher (49). In der Regel fand bei den Patientinnen dieser Studie die Anwendung von MPA über einen Zeitraum von 1 bis 4 Monaten statt.

2.2.10. Risikofaktoren

Die betrachteten Faktoren Körpergröße und Gewicht, Nikotinkonsum, Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder eines arteriellen Hypertonus, Alter der Menarche und Menopause, sowie die Anzahl der Schwangerschaften konnten meist dem gynäkologischen Anamnese- oder dem anaesthesiologischen Prämedikationsbogen entnommen werden. Es wurde nur ein aktueller Nikotinabusus gewertet. In dieser Studie wurde der aus Größe und Gewicht ermittelte Body-Mass-Index berücksichtigt.

2.2.11. Karzinomfreies Überleben

Wurde das erkrankungsfreie Überleben (Zeit zur Progression) während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie terminiert, dann entweder durch eine Progression des Karzinoms des Corpus uteri, durch eine andere Tumorerkrankung oder durch den Tod.

Das erkrankungsfreie Überleben ist in dieser Studie insofern kein ereignisfreies, sondern ein rezidiv- und tumorfreies Überleben.

Als das erkrankungsfreie Überleben beendende Datum wurde das der erstmalig tumor- bzw. rezidivverdächtigen Bildgebung gewertet.

Für die Auswertung konnten die Patientinnen also folgenden Gruppen zugeteilt werden:

- Keine Progression
- Lokalrezidiv
- Lymphknotenrezidiv
- Fernmetastasierung
- Unklare Progression
- Zweitkarzinom
- Tod ohne dokumentierte Progression

2.2.12. Progression des Korpuskarzinoms

In den Fällen einer Progression wurde zwischen Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, Fernmetastasierung und der Kombination aus diesen unterschieden. Sofern kein Zweitkarzinom der Progression voranging, ist das Progressionsdatum gleich dem Datum der Beendigung des krankheitsfreien Überlebens.

Bei dem Auftreten von Kombinationen der Progression wurden die Progressionsarten und deren einzelne Diagnosedaten erfasst.

Ist es nicht das identische Datum, gilt als Progressionsdatum und damit time-to-progression-Datum das der erstbekannten Progressionsform.

2.2.13. Sekundär malignome

Sekundär malignome bezeichnen in dieser Studie Zweitkarzinome oder Progressionen früherer Malignome, die im Beobachtungsverlauf nach der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms aufgetreten sind.

Fälle synchroner Malignome werden nicht betrachtet.

Zur Vereinfachung einer Darstellung möglicher Zusammenhänge wurden die Fälle der Zweitkarzinome Übergruppen von Tumorarten zugeordnet und die genauere Tumorlokalisation anhand der Akten Daten erfasst.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie und Patientinnencharakteristika

In der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Großhadern wurden im Zeitrahmen vom 01. Januar 1993 bis zum 31. Dezember 2008 518 Patientinnen aufgrund eines Malignoms des Gebärmutterkörpers behandelt.

Von diesem Patientinnengut erhielten 475 die Primärtherapie ihrer Krebserkrankung in der Frauenklinik Großhadern. 14 Patientinnen wurden primär auswärts anbehandelt und erhielten in Großhadern eine nötige Weiterbehandlung.

25 weitere Frauen kamen erst mit einem Rezidiv des Endometriumkarzinoms zur Therapie. Genau 51 Patientinnen, alle kamen zur Primärtherapie des Endometriumkarzinoms in das Klinikum Großhadern, hatten ein früheres Malignom in ihrer Patientinnengeschichte, 6 davon mehrere. Bei 34 Patientinnen bestand synchron zum Endometriumkarzinom eine weitere Krebserkrankung.

Von den 518 Patientinnen der Datei wurden 4 komplett aus allen Auswertungen ausgeschlossen, unter diesen eine Patientin mit einem Rhabdomyosarkom (n=1) und eine mit einem Karzinom in einem extrauterinen Endometrioseherd (n=1). Zwei weitere Patientinnen stellten sich in Großhadern nur zu Nachsorgeuntersuchungen vor und hatten keinerlei therapeutische Maßnahmen im Hause, so dass sich ein auswertbares Gesamtkollektiv mit n= 514 Patientinnen ergibt.

Als letztes Datum der Nachsorge- und Beobachtungszeit wurde der 14. September 2011 notiert. Die kürzeste Nachbeobachtung aller hysterektomierten Patientinnen betrug wenige Tage, die längste lag bei 17 Jahren und 9 Monaten. Im Mittel lag sie bei 5 Jahren und 3 Monaten. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde definiert als Zeit zwischen dem Datum der Hysterektomie und dem Datum der letzten Nachsorge, dem des Ausscheidens aus der Nachsorge oder dem des Todes.

Aufgrund der besseren Analysierbarkeit der Überlebenszeiten konnten folgende Fälle keine Berücksichtigung finden und wurden vom zu untersuchenden Kollektiv für die Analyse des Gesamtüberlebens und der TTP ausgeschlossen:

- Synchroner Malignom (n= 34)
- Sarkome (n=26) darunter:
 - Myosarkome (n =12)
 - Stromasarkome (n=14)
- Patientinnen, welche ausschließlich eine Therapie ihres Rezidives in Großhadern erhielten (n= 25)
- Auswärtig anbehandelte Patientinnen mit Behandlungsfortsetzung am Klinikum Großhadern (n= 14).
- Patientinnen, die keine Hysterektomie erhielten und somit nicht mit kurativem Ansatz behandelt wurden (n=21)

Karzinom (n=26) wurden aufgrund einer ähnlichen Behandlungsstrategie wie der des Endometriumkarzinoms eingeschlossen, während die genuine Sarkome aufgrund eines anderen Therapiekonzeptes ausgeschlossen wurden.

Durch diese genannten Auswahlkriterien besteht das letztlich in der Auswertung berücksichtigte Kollektiv aus ausschließlich im Klinikum Großhadern erstmalig behandelten Patientinnen unter kurativer Intention mit einem epithelialen Tumor (inklusive epithelialen Mischtumoren).

Aufgrund von Überschneidungen bleibt eine Anzahl von **407** Patientinnen im übrigen berücksichtigten Kollektiv.

Durch diese Fallauswahl ist eine genauere Betrachtung des Vorgehens in der Behandlung, der Progressionshäufigkeit und des Gesamtüberlebens von in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern therapierten Patientinnen möglich.

Die Auswirkungen der Therapiestandards im Falle eines Endometriumkarzinoms können somit unter Ausschluss verzerrender Störfaktoren betrachtet werden. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Kollektiv inkl. des beobachteten Gesamtüberlebens in den Untergruppen:

Variable	Anzahl (N)	p-Wert	OAS (Monate)
Alter			
< 70 Jahre	251	<0,01	168,4
> 70 Jahre	156		90,8
Menopausenstatus			
prämenopausal	48	<0,01	150,6
postmenopausal	359		130,0
Histolog. Gruppe			
Reine Karzinome	381	<0,01	139,3
Karzinოსarkome	26		72,7
Grading			
G1	117	<0,01	157,7
G2	187		124,1
G3	102		99,2
Gx	1		-
Tumorausdehnung			
pT1	292	<0,01	145,0
davon pT1a	62		
pT1b	161		
pT1c	69		
pT2	59		120,7
pT3	48		73,7
pT4	8		73,8

Nodalstatus			
pNx	158		107,8
pN0	202	<0,01	158,7
pN1	47		98,2
Metastasen (ED)			
M0	383	<0,01	141,5
pM1	24		52,7
LNE			
keine	158		107,5
adäquat	54	0,02	108,5
inadäquat	195		152,0
Adj. Radiatio			
ja	189	0,41	142,9
nein	218		116,8
Prim. Systemther.			
ja	50	<0,01	76,0
nein	357		143,1
FIGO			
FIGO I	279		146,6
FIGO II	43	<0,01	119,5
FIGO III	58		99,0
FIGO IV	27		53,8
Risikoklassen			
high-risk	235	<0,01	121,7
low-risk	172		150,7

Tabelle 4: Überblick Gesamtkollektiv

Folgende Tabelle zeigt allgemeine Follow-up Informationen des Kollektivs und Endpunkte der TTP. Eine Progression des Korpus-Ca stellt den häufigsten Endpunkt der TTP dar (als häufigste Progressionsart zeigten sich Fernmetastasierungen), gefolgt von Todesfällen ohne dokumentierte Tumorprogression, worunter aber okkulte Tumorprogressionen verborgen sein könnten.

Follow- up Informationen

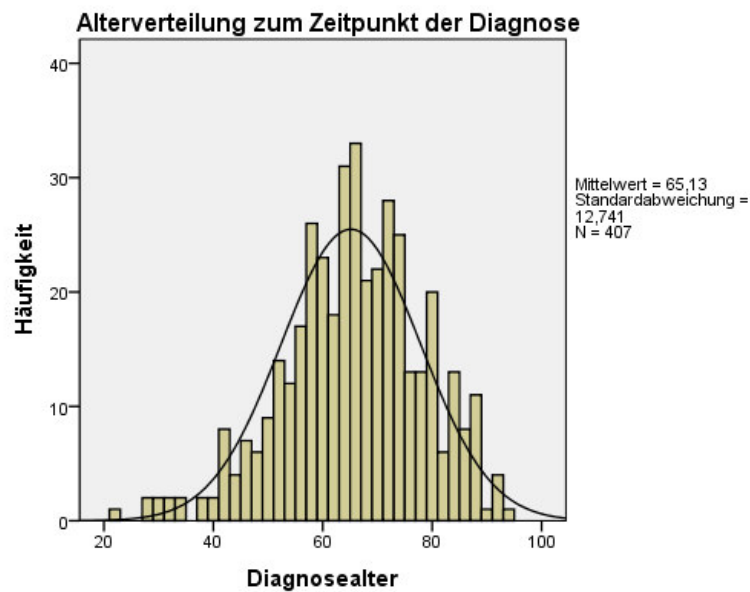
<u>TTP-Endpunkte</u>	Anzahl
Progression des Korpus-Ca	
- Lokalrezidive	15
- Regionäre LK-Rezidive	13
- Fernmetastasierungen	41
- Unklare Progressionen	9
	78
Sekundär malignome	30
Tod ohne dokument. Tumorprogression	50

Tabelle 5: Follow-up Daten

3.1.1. Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt und Gesamtüberleben

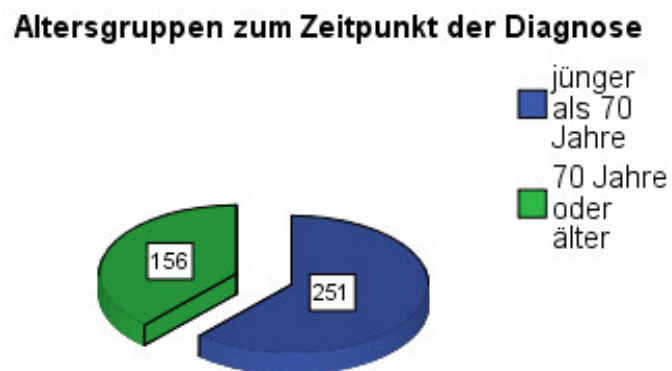
Es zeigt sich eine große Spannweite im beobachteten Patientinnengut hinsichtlich des Alters zum Erkrankungszeitpunkt. So war die jüngste Patientin dieses Kollektivs zum Diagnosezeitpunkt 22 Jahre, die älteste 94 Jahre alt. Allgemein ist das Endometriumkarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die sich meist zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt manifestiert.

Das bestätigt dieses Patientinnenkollektiv, welches bei Diagnosestellung ein durchschnittliches mittleres Alter von $m = 65,1$ Jahren bei einem Median von $M = 65,0$ Jahren aufzeigt.



Balkendiagramm 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose

251 der Patientinnen und damit 61,7 % waren bei Diagnosestellung jünger als 70 Jahre, hingegen waren 156 Damen, damit 38,3% des Gesamtkollektivs, 70 Jahre oder älter.



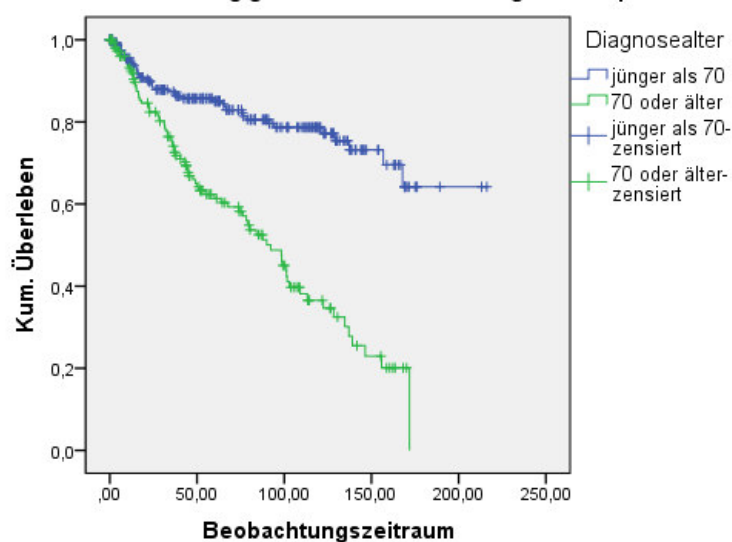
Kreisdiagramm 1: Altersgruppen zum Zeitpunkt der Diagnose

Hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit des Diagnosealters ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,00$) zwischen den Gruppen im Log-Rank Test. Es überlebten signifikant mehr Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 70 Jahre waren.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Diagnosealter-Gruppe	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
jünger als 70	168,423	6,533	155,618	181,229
70 oder älter	90,806	5,569	79,892	101,721
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 6: Überleben in Abhängigkeit des Diagnosealters

Überleben in Abhängigkeit des Alters zum Diagnosezeitpunkt



Kaplan-Meier-Kurve 1: Überleben in Abhängigkeit des Diagnosealters

Bei 123 Patientinnen (30,2%) der insgesamt 407 Patientinnen findet sich der während des Nachbeobachtungszeitraumes eingetretene Tod in den Daten.

258 Patientinnen (63,4%) lebten am Ende des Beobachtungszeitraums.

Bei den fehlenden 26 Patientinnen (6,4%) brach die Nachbeobachtung ab (lost to follow up).

over-all survival (OAS)				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
lost to follow up	26	6,4	6,4	6,4
lebt	258	63,4	63,4	69,8
Tod bestätigt	123	30,2	30,2	100,0
Gesamtsumme	407	100,0	100,0	

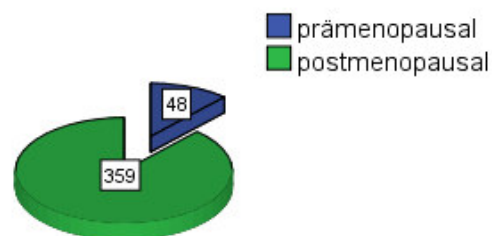
Tabelle 7: Übersicht Gesamtüberleben

Von den 123 verstorbenen Patientinnen während der Nachbeobachtungszeit starben 53 (13,1%) nach Datenlage definitiv tumorabhängig. Bei 32 Frauen (7,9%) ließ sich eine andere Todesursache finden. 38 Patientinnen (9,3%) starben aus unklarer Ursache. Noch lebend oder herausgefallen aus der Nachbeobachtung sind 284 Frauen (69,7%).

3.1.2. Menopausenstatus zum Diagnosezeitpunkt

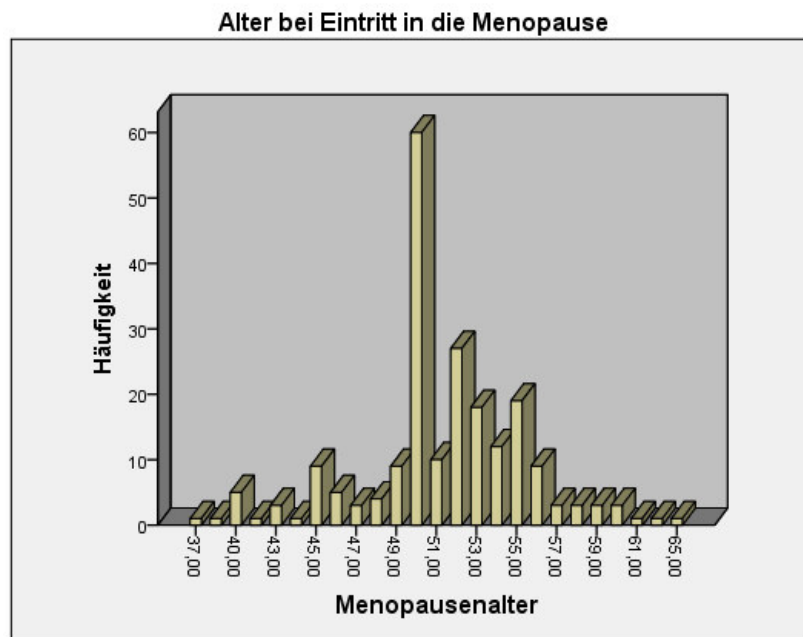
Zum Diagnosezeitpunkt waren, entsprechend des fortgeschrittenen Manifestationsalters 88,2 % (n = 359) der Patientinnen postmenopausal. 48 Frauen, damit 11,8 %, wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als prämenopausal eingestuft.

Menopausenstatus bei Erstdiagnose



Kreisdiagramm 2: Menopausenstatus

Von 217 Patientinnen konnte das genaue Alter des Menopauseneintrittes ermittelt werden. Das niedrigste erhobene Menopausenalter lag bei 37 Jahren, das höchste bei 65 Jahren. Der Median liegt bei M = 51 Jahren.

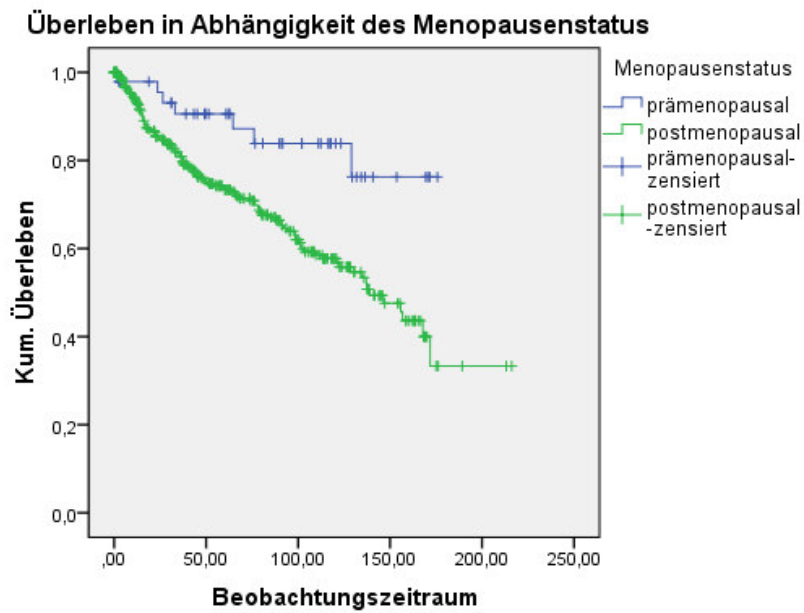


Balkendiagramm 2: Altersverteilung bei Eintritt in Menopause

Das Gesamtüberleben zeigte sich in der Gruppe der prämenopausal erkrankten Frauen signifikant besser ($p=0,00$) als in der Gruppe der postmenopausal erkrankten Frauen. Unter den 48 prämenopausal erkrankten Frauen ereigneten sich 7 Todesfälle, in der Gruppe der 359 postmenopausalen Frauen waren 116 Todesfälle zu verzeichnen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Menopause	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
prämenopausal	150,604	8,581	133,785	167,422
postmenopausal	130,012	6,119	118,020	142,004
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 8: Überleben in Abh. des Menopausenstatus

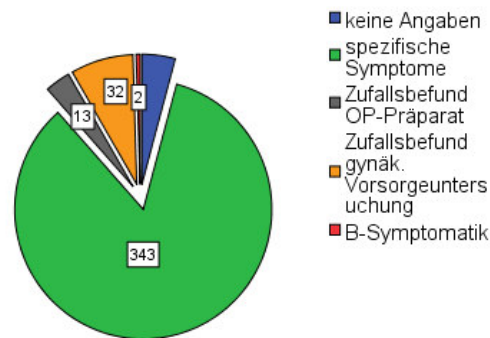


Kaplan-Meier-Kurve 2: Überleben in Abh. des Menopausenstatus

3.1.3. Symptom bei Erstmanifestation

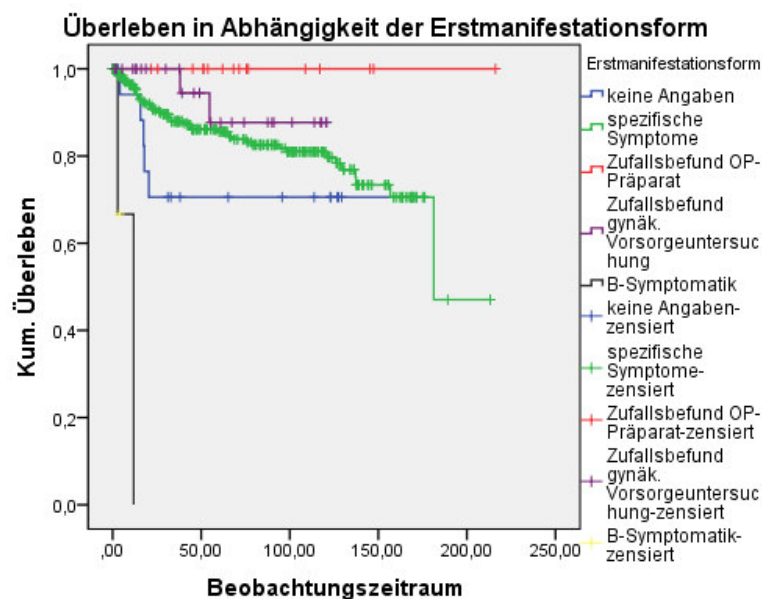
Bei der überwiegenden Mehrheit, nämlich bei 343 Patientinnen (84,3%) ergaben sich spezifische Symptome, d.h. Blutungsstörungen, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Bei 32 Patientinnen (7,9%) war das Endometriumkarzinom ein Zufallsbefund im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge. 2 Patientinnen (0,5%) gaben eine B-Symptomatik an. Bei 13 Patientinnen (3,2 %) ergab sich die Diagnose als Zufallsbefund im OP-Präparat bei einer Hysterektomie aus anderen Gründen. Bei 17 Frauen (4,2%) fand sich keine nähere Angabe.

Häufigkeit der Symptome bei Erstmanifestation



Kreisdiagramm 3: Symptom bei Erstmanifestation

Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Manifestationsformen ($p=0,000$) im Log-Rank Test. In den 13 Fällen, in welchen das Endometriumkarzinom als OP-Zufallsbefund entdeckt wurde, ereignete sich ein Todesfall. Fälle, die bei gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen auffällig waren, zeigten das zweitbeste Überleben. Von zwei durch B-Symptomatik aufgefallenen Frauen starb eine.

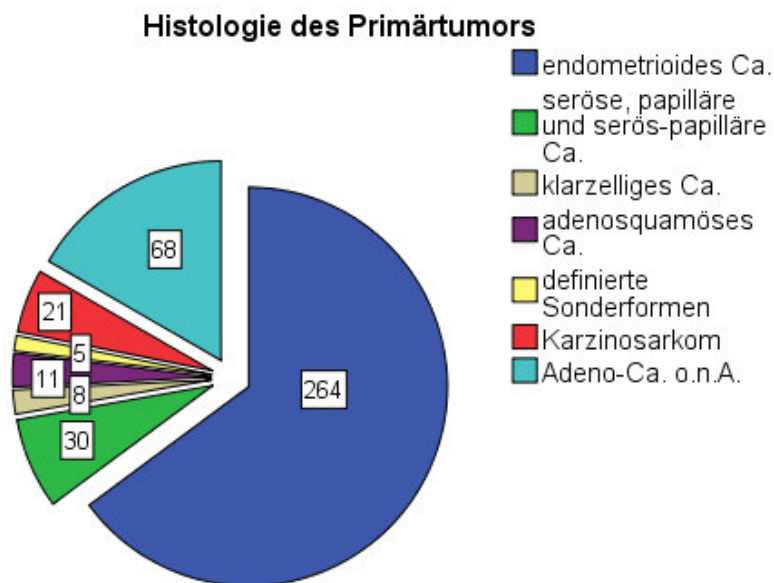


Kaplan-Meier-Kurve 3: Überleben in Abhängigkeit der Erstmanifestationsform

3.1.4. Histologie des Primärtumors

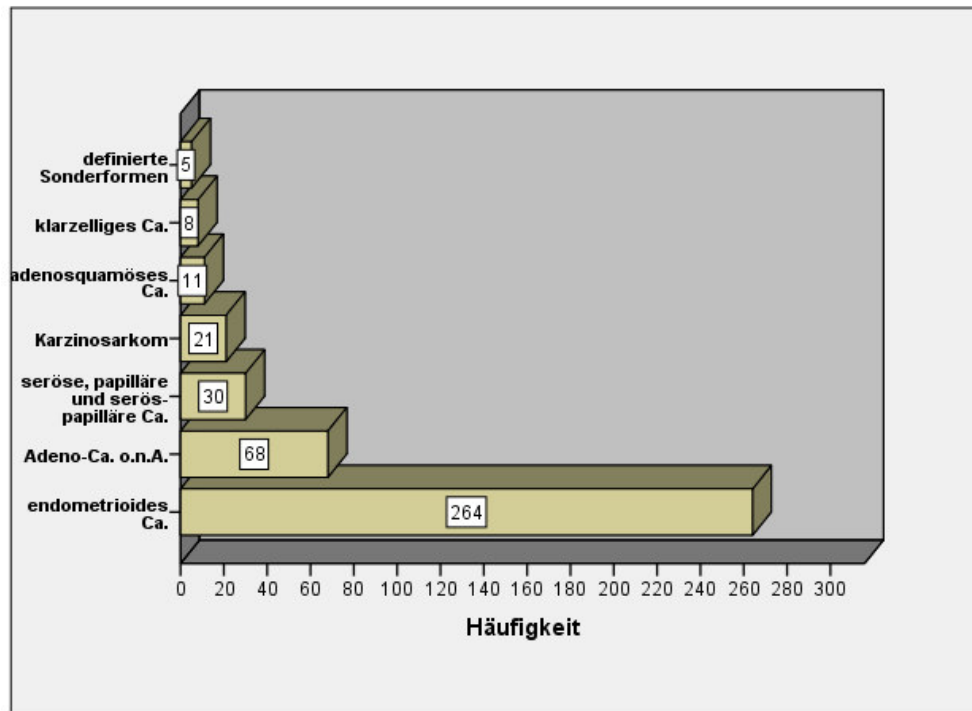
Das endometroide Karzinom wurde bei 264 Patientinnen diagnostiziert und ist damit die häufigste Histopathologie. Zweithäufigste Tumorart war das Adenokarzinom ohne nähere Angabe mit 68 Fällen. Serös-papilläre Tumore zeigten sich in 30 Fällen. In 8 Fällen lag ein klarzelliges, in weiteren 11 Fällen ein adenosquamöses Karzinom vor.

21 Patientinnen litten an einem Karzinosarkom, 5 an einem Adenosarkom (definierte Sonderformen).



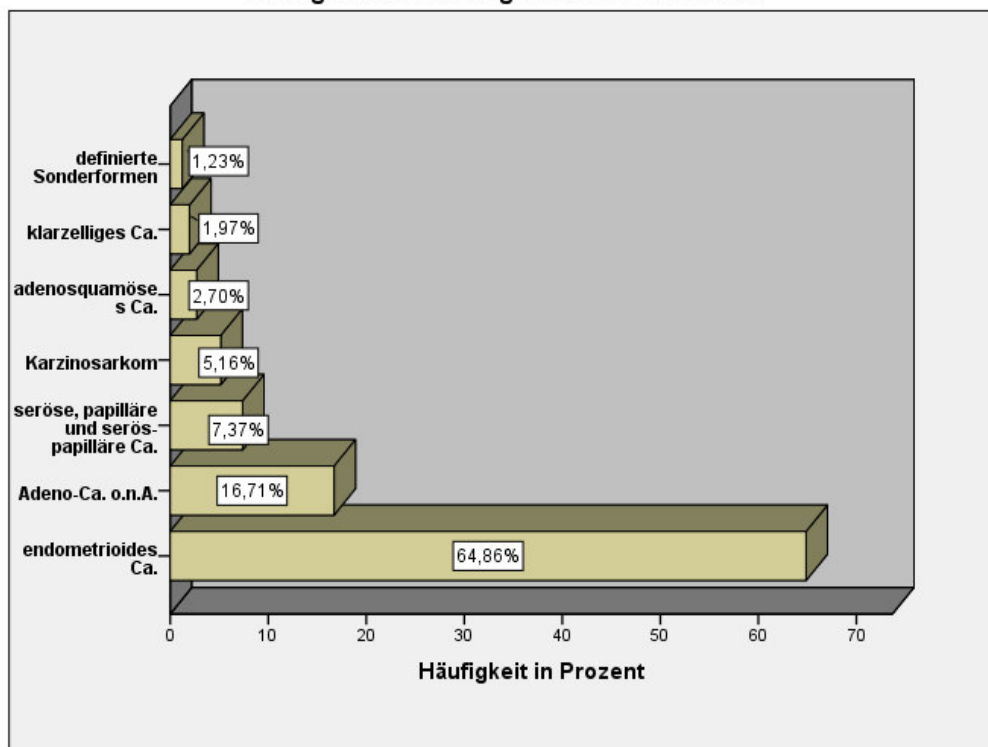
Kreisdiagramm 4: Histologie des Primärtumors

Häufigkeiten der Histologien des Primärtumors



Balkendiagramm 3: Häufigkeit der Histolog. des Primärtumors

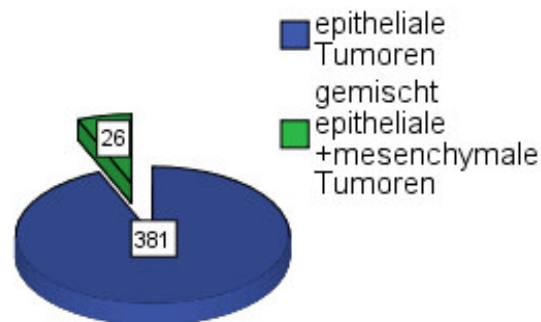
Häufigkeit der Histologien des Primärtumors



Balkendiagramm 4: Prozent der Histolog. des Primärtumors

Vereinfacht dargestellt war in der Häufigkeit die Gruppe der epithelialen Tumore mit 381 Fällen (93,6%) die häufigste, die der gemischt epithelial-mesenchymalen Tumor mit 26 Fällen (6,4%) die zweithäufigste.

Häufigkeit der histologischen Gruppen



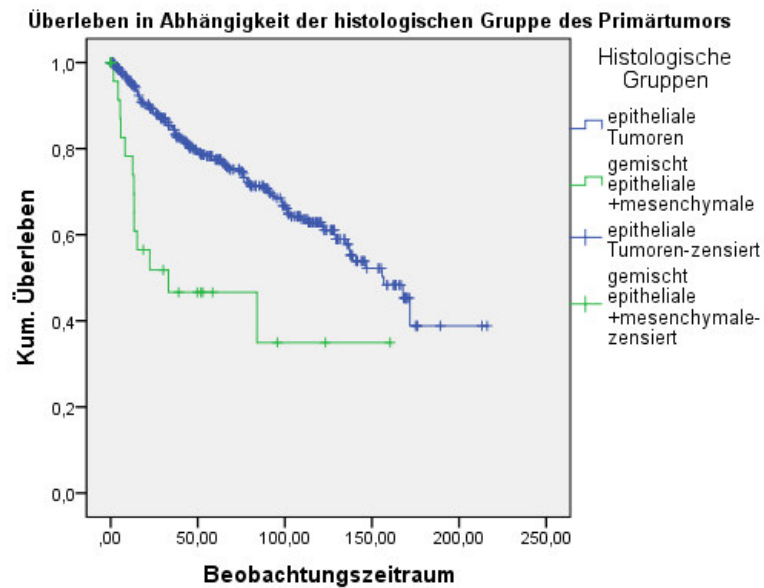
Kreisdiagramm 5: histolog. Gruppen

Hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit der histologischen Eingruppierung zeigt sich ein hoch-signifikanter Unterschied ($p=0,00$), wobei sich das eindeutig beste Gesamtüberleben in der Gruppe der epithelialen Tumore zeigt. Hier trat bei 110 der 381 Frauen ein Ereignis ein. In der Gruppe der gemischt epithelial-mesenchymalen Tumore ereigneten sich 13 Todesfälle unter den 26 Betroffenen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit

Histologische Gruppen	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
epitheliale Tumoren	139,352	5,884	127,819	150,886
gemischt epitheliale + mesenchymale	72,759	15,697	41,993	103,525
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 9: Überleben in Abh. der histolog. Gruppe

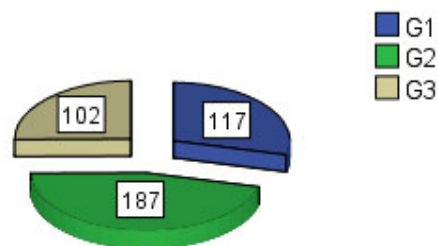


Kaplan-Meier-Kurve 4: Überleben in Abh. der histolog. Gruppe

3.1.5. Grading des Primärtumors

In 187 Fällen (45,9%) wurde ein mittelgradig differenzierter (G2) Tumor diagnostiziert. Ein Tumor mit hohem Differenzierungsgrad (G1) lag bei 117 Patientinnen vor (28,7%) und etwas seltener, in 102 Fällen (25,1%), war der Tumor nur wenig differenziert (G3). In einem der 407 Fälle (=0,2 %) konnte die Tumordifferenzierung nicht ermittelt werden (Gx).

Grading des Primärtumors

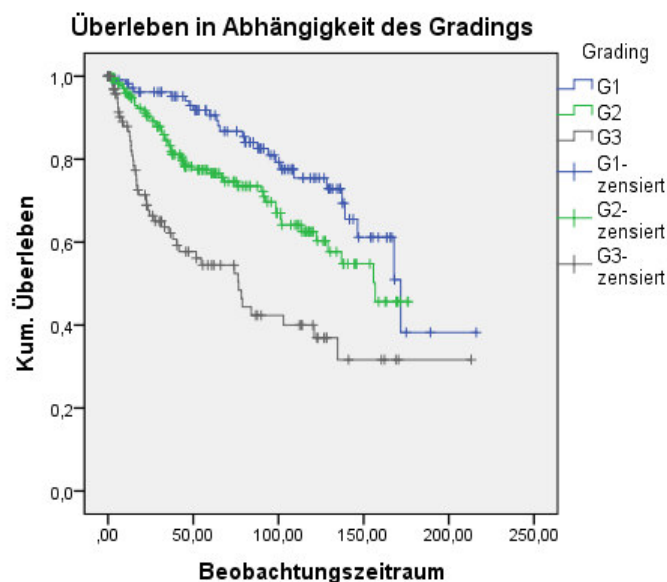


Kreisdiagramm 6: Häufigkeit Grading der Primärtumore

Das Überleben unterschied sich im Log-Rank Test signifikant ($p=0,00$) zwischen den Gruppen der unterschiedlichen Tumordifferenzierungsgrade. Patientinnen mit einem G1-Tumor zeigten das beste Gesamtüberleben (25 Todesfälle); wohingegen die Gruppe der wenig differenzierten G3-Tumore die häufigsten Ereignisse zeigte (46 Todesfälle). Unter den Tumorfällen mittelgradiger Differenzierung verstarben 52 Frauen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Grading	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
G1	157,714	9,386	139,318	176,110
G2	124,182	5,655	113,098	135,266
G3	99,299	10,788	78,154	120,444
Insgesamt	135,969	5,777	124,647	147,291

Tabelle 10: Überleben in Abh. des Gratings

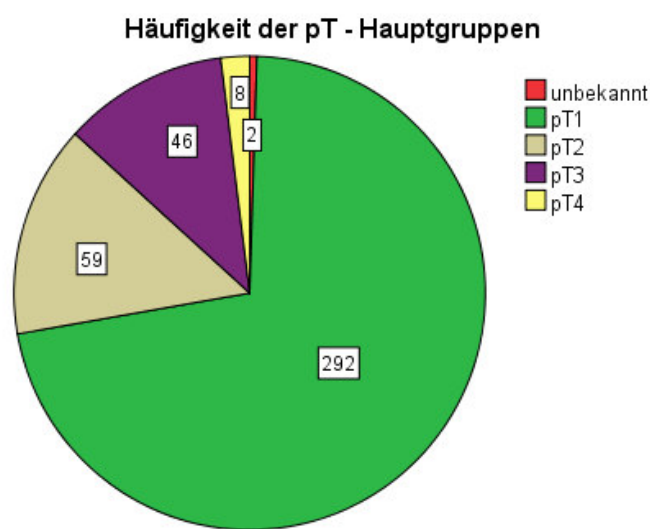


Kaplan-Meier-Kurve 5: Überleben in Abhängigkeit des Gratings

3.1.6. pTNM- Klassifikation des Primärtumors

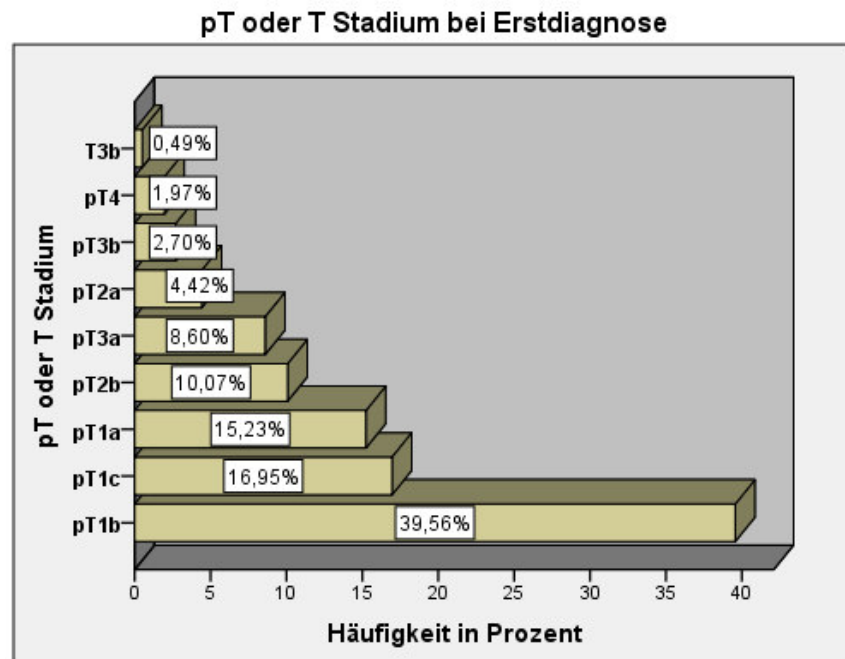
pT-Stadium

Die meisten Tumore (n=292) wurden mittels pathologischer Untersuchung als pT1-Tumore klassifiziert (71,7%). In 59 Fällen zeigte sich ein pT2-Stadium (14,5%). Bei 48 Patientinnen (11,8%) wurde ein pT3-Stadium festgestellt. Fortgeschrittene Tumore vom Typ pT4 wurden in 8 Fällen (2,0%) registriert.



Kreisdiagramm 7: pT- Hauptgruppen

Bei den beiden formell unbekannten Fällen, handelt es sich um klinische T3 Tumore. In Zusammenschau der pathologisch gesicherten und nicht gesicherten T-Stadien fand sich das Stadium pT1b mit 161 von 407 Fällen am häufigsten.

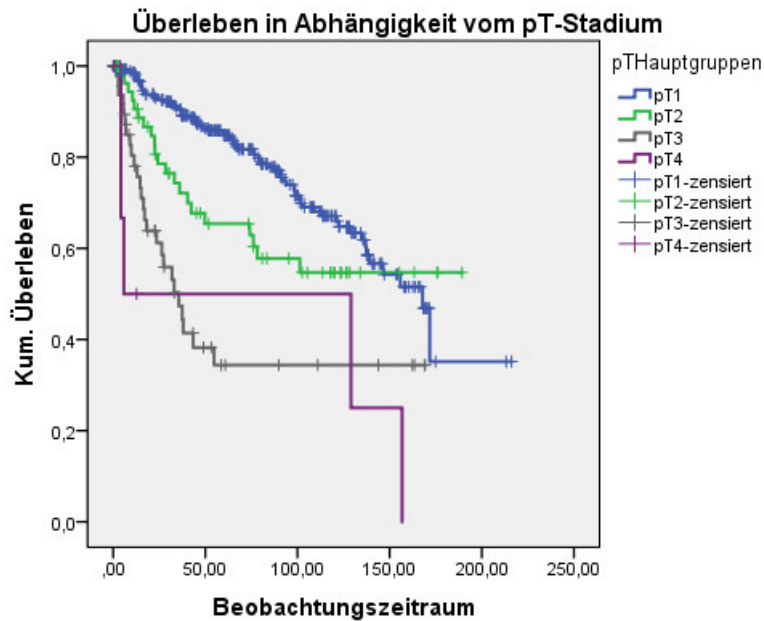


Balkendiagramm 5: Häufigkeiten der T-Stadien

Die folgende Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Überlebensunterschied ($p=0,00$) zwischen den unterschiedlichen pT-Stadien. Das beste Überleben zeigt sich in der Gruppe der pT1-Stadien mit 71 Todesfällen unter 292 Patientinnen. Das Zweitbeste die Gruppe der pT2-Tumore mit 21 Todesfällen von 59. An dritter Stelle stehen die pT3-Tumore; es verstarben in dieser Gruppe 25 von 48 Frauen. Das ungünstigste Überleben weist die Gruppe des pT4-Stadiums, mit 5 Todesfällen unter 8 Erkrankten auf.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
pT- Hauptgruppen	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
unbekannt	43,487	,000	43,487	43,487
pT1	145,027	7,220	130,876	159,179
pT2	120,725	11,392	98,397	143,053
pT3	73,733	11,953	50,306	97,160
pT4	73,824	32,008	11,089	136,559
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

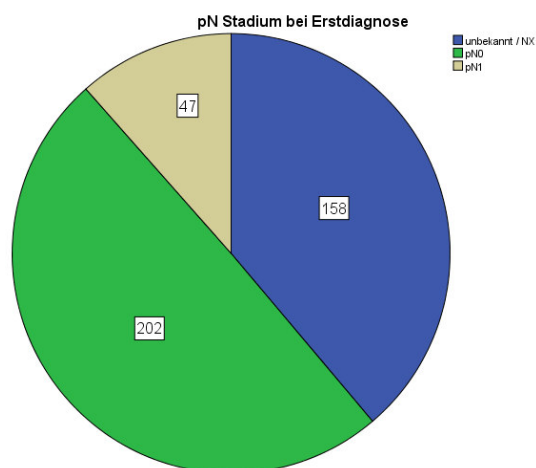
Tabelle 11: Häufigkeit der pT- Hauptgruppen



pN- Stadium

Bei Erstdiagnose waren 202 Patientinnen (49,6%) frei von Lymphknotenmetastasen und wurden dem Stadium pN0 zugeordnet.

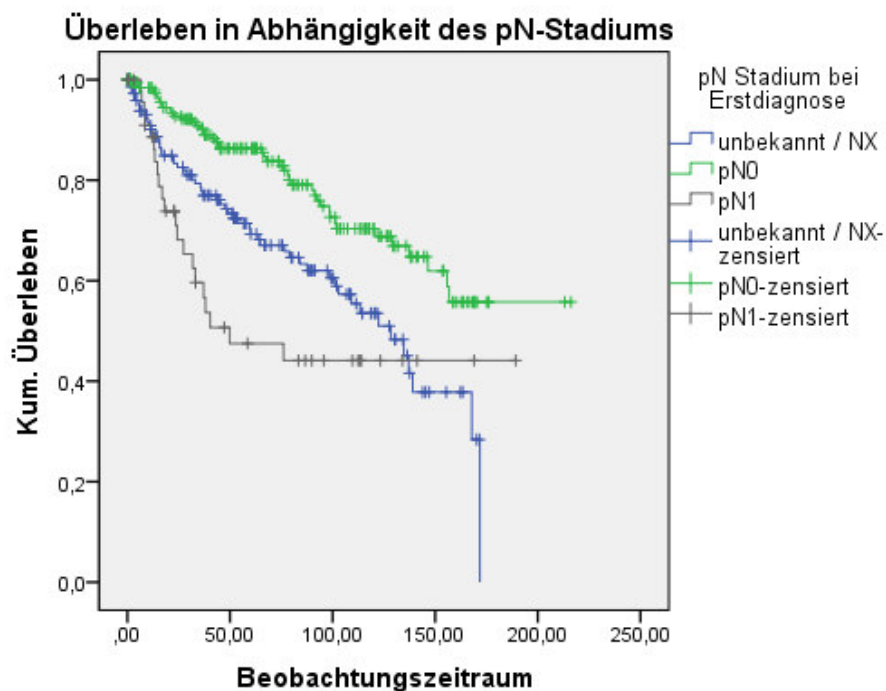
Bei 158 Patientinnen (38,8%) war der Lymphknotenstatus unbekannt, da keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Diese Fälle befinden sich damit in der Kategorie NX. 47 Patientinnen (11,5%) zeigten bereits bei Erstdiagnose eine Lymphknotenmetastasierung und gehören damit zur Gruppe pN1.



Die Kaplan-Meier- Überlebensfunktion zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ($p=0,00$). Das beste Gesamtüberleben ergibt sich in der Gruppe ohne Lymphknotenmetastasierung. Es verstarben in dieser Gruppe 44 von 202 Patientinnen. Unter den 158 Patientinnen mit unbekanntem Nodalstatus verstarben 58 Frauen. Die schlechteste Prognose zeigt sich in der Gruppe der 47 lymphknotenmetastasierten Frauen, von ihnen verstarben 21.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
pN Stadium bei Erstdiagnose	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
unbekannt / NX	107,805	6,215	95,623	119,986
pN0	158,759	7,036	144,969	172,549
pN1	98,262	13,584	71,637	124,886
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

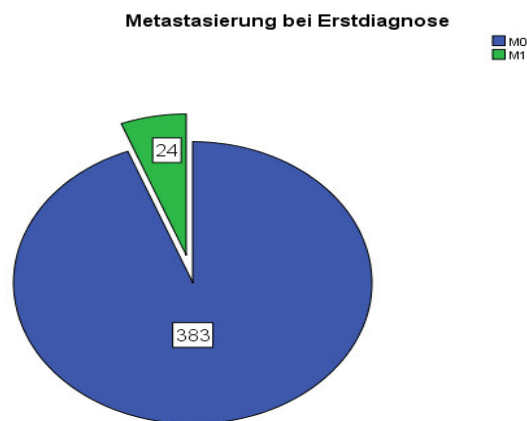
Tabelle 12: Überleben in Abh. des pN- Stadiums



Kaplan-Meier-Kurve 7: Überleben in Abh. des pN-Stadiums

pM-Stadium

Die große Mehrheit der Frauen dieses Kollektivs, 383 (94,1%), wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als frei von Fernmetastasen und damit als M0 eingestuft. Bei 22 Patientinnen (5,4%) lag eine pathologische gesicherte Fernmetastasierung vor, bei 2 (0,5%) eine nicht-pathologisch gesicherte.

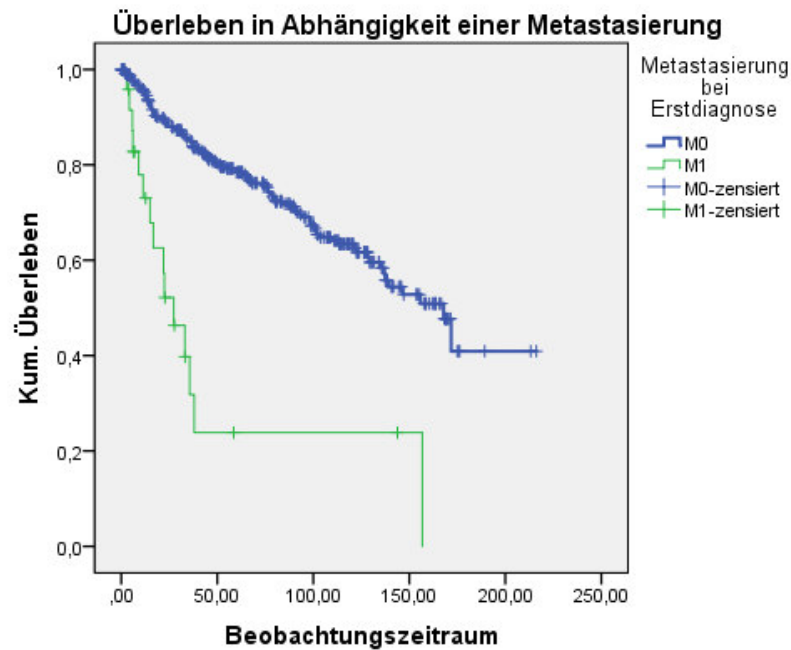


Kreisdiagramm 9: Häufigkeit Metastasen bei Erstdiagnose

Die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ($p=0,00$). Das beste Gesamtüberleben zeigte die Subgruppe ohne Fernmetastasierung, von diesen 383 Frauen verstarben 108. Unter den 22 Betroffenen mit einer pathologisch- gesicherten Fernmetastasierung verstarben 14. Unter den beiden nicht- gesicherten ergab sich ein Todesfall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit				
Metastasierung bei Erstdiagnose	Mittelwert			
M0	141,477	5,920	129,874	153,079
M1	52,795	15,374	22,661	82,929
Gesamt	136,586	5,766	125,285	147,888

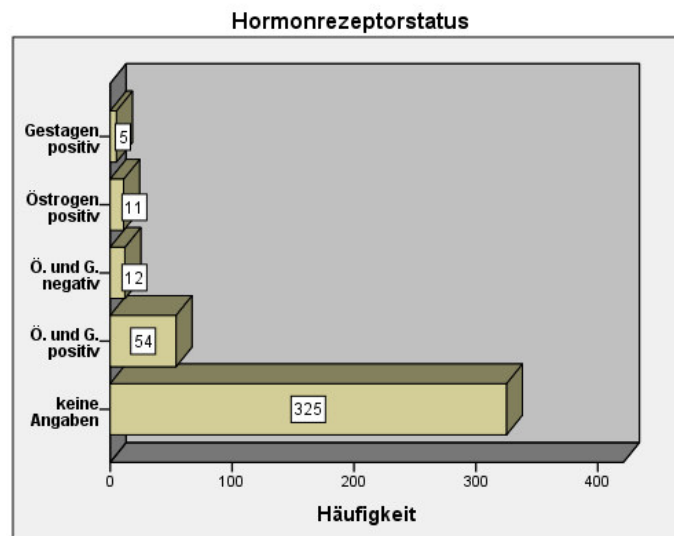
Tabelle 13: Überleben in Abhängigkeit des pM- Stadiums



Kaplan-Meier-Kurve 8: Überleben in Abhängigkeit der Metastasierung

3.1.7. Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Bei 325 der 407 Patientinnen (79,9 %) war aus den Daten keine Information über den Steroidrezeptorstatus des Primärtumors zu entnehmen und vermutlich keine Testung erfolgt. Von 54 Patientinnen (13,3%) ist bekannt, dass der immunhistochemische Hormonrezeptornachweis positiv ausfiel für Östrogen- und Gestagenrezeptoren. In weiteren 12 Fällen (2,9%) war der Nachweis für beide Rezeptortypen negativ. Bei 11 Patientinnen (2,7%) konnte ein alleiniger Östrogenrezeptornachweis erfolgen und in 5 Fällen (1,2%) war nur der Gestagenrezeptornachweis positiv.

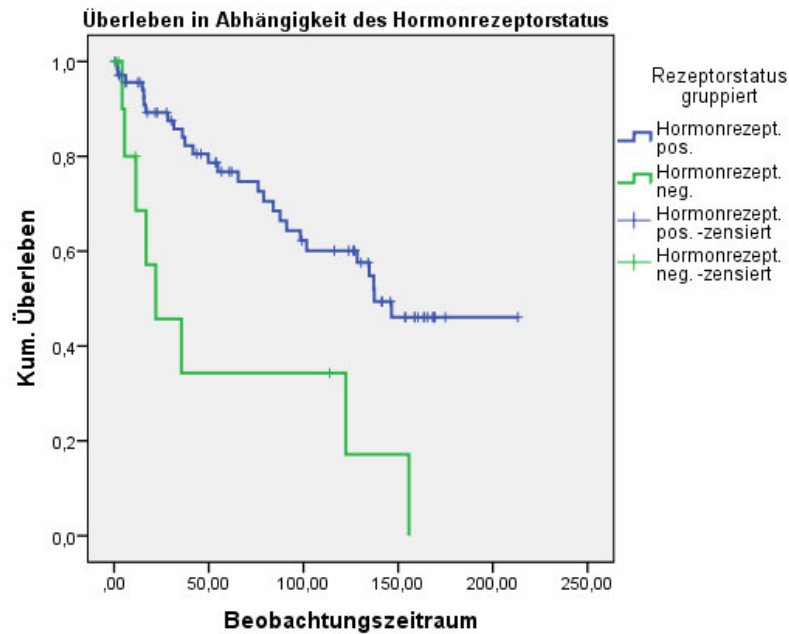


Balkendiagramm 6 : Rezeptorstatus

Der Log-Rank Test zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Subgruppen abhängig vom Hormonrezeptorstatus. Das beste Gesamtüberleben zeigt sich unter den 70 Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus, unter ihnen ergaben sich 27 Todesfälle. Von den 12 rezeptornegativen Patientinnen verstarben 8.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Rezeptorstatus gruppiert	Mittelwert			
	Schätzung	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Hormonrezept. pos.	137,906	10,682	116,969	158,843
Hormonrezept. neg.	58,504	21,425	16,511	100,497
Insgesamt	127,744	10,158	107,833	147,654

Tabelle 14: Überleben in Abh. des Hormonrezeptorstatus



Kaplan-Meier-Kurve 9: Überleben in Abh. des Hormonrezeptorstatus

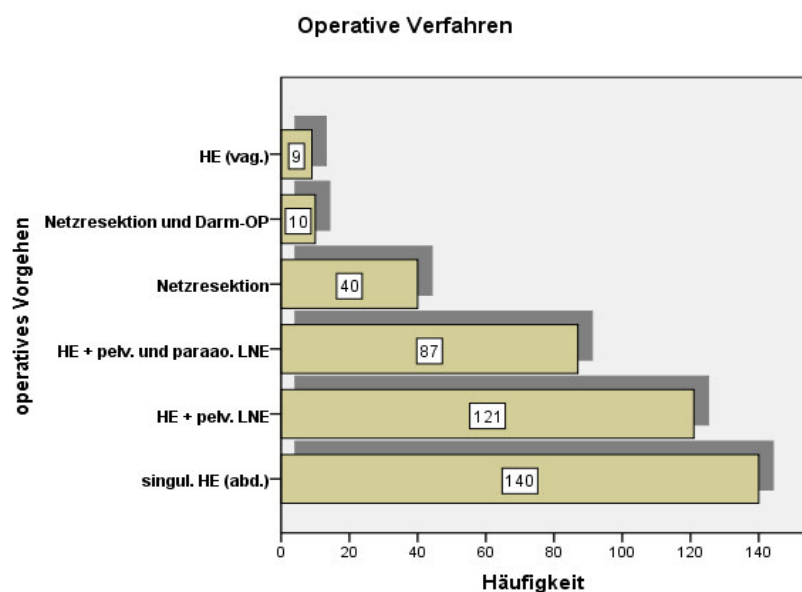
3.2. Therapie des Primärtumors

Als retrospektive Kohortenstudie sind die Entscheidungen für oder wider eine bestimmte Therapie Ausdruck der individuell unterschiedlichen Risikoeinschätzung durch das Tumorstadium unter Berücksichtigung des teilweise sehr hohen Alters. Daher dürfen die folgenden Daten zur Prognose nicht als Aussagen zur Effektivität oder Prognoseveränderung durch diese Therapiemaßnahmen verstanden werden, sondern sollen nur deskriptiv die Prognose in den jeweiligen Untergruppen visualisieren. Aus den jeweils angefügten Tabellen können die Unterschiede in den Prognosefaktoren abgelesen werden.

3.2.1. Operative Therapie des Primärtumors

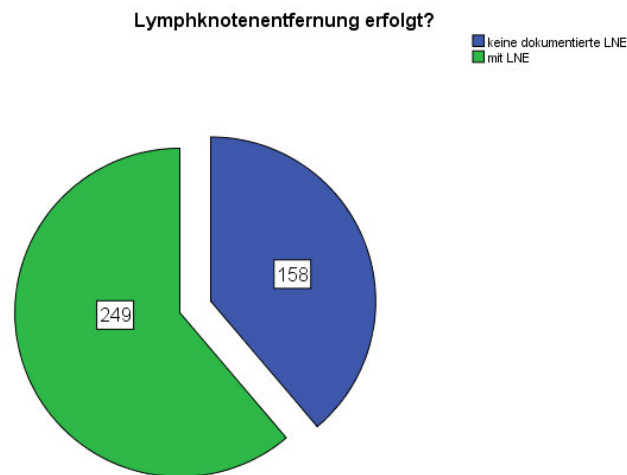
Alle 407 Patientinnen dieses Kollektivs wurden im Sinne eines potentiell kurativen Ansatzes einer Hysterektomie mit Entfernung der Adnexe unterzogen. Eine alleinige Hysterektomie erhielten 140 Patientinnen des Kollektivs (34,4%). Bei 121 Patientinnen (29,7%) wurde zusätzlich eine ausschließliche pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Alle 87 Patientinnen (21,4%) mit paraaortaler Lymphonodektomie wurden auch einer pelvinen Lymphonodektomie unterzogen. Unter den 40 Patientinnen mit Omentektomie erfolgte bei 6 Frauen gar keine Lymphonodektomie, bei 14 der übrigen 34 Frauen dieser Gruppe erfolgte eine alleinige pelvine Lymphadenektomie. Die anderen 20 erhielten eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung.

Bei 4 von 10 Patientinnen mit zusätzlicher Darmresektion wurde keine Lymphknotenentfernung durchgeführt; bei allen übrigen findet sich mindestens eine pelvine, bei einer dieser Patientinnen keine paraaortale Lymphonodektomie. Bei 6 der 10 Patientinnen mit Darmresektion liegt eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose vor. 9 von diesen 10 Tumoren gehören zur high-risk Gruppe. 7 der 9 Patientinnen, die eine ausschließliche vaginale Hysterektomie erhielten, waren der Gruppe der low-risk Tumore zuzuordnen.



Balkendiagramm 7: Häufigkeit operativer Verfahren

Das heißt also, dass bei insgesamt 249 Patientinnen (61,2%) eine Lymphonodektomie in irgendeiner Form durchgeführt wurde, bei den übrigen 158 Frauen (38,8%) nicht.

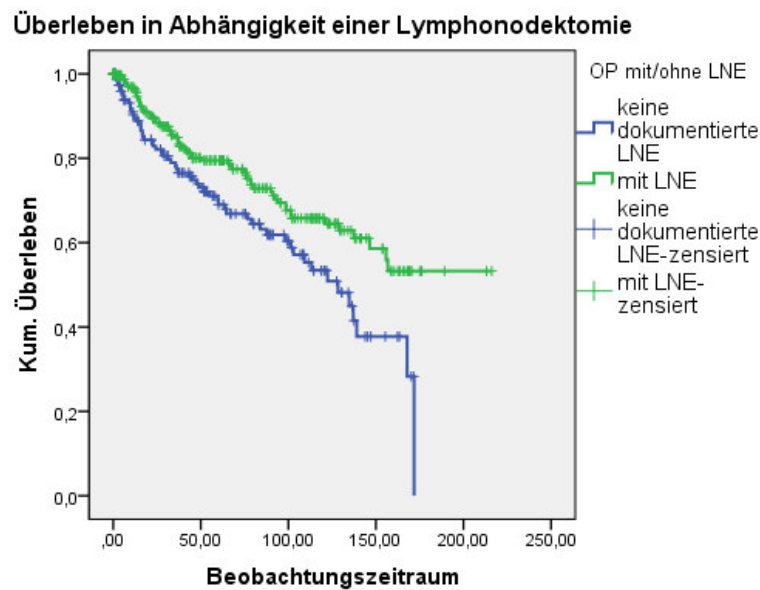


Kreisdiagramm 10: Häufigkeit der LNE

Die 249 Patientinnen, die eine Lymphknotenentfernung erhielten zeigten im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve ein signifikant besseres Überleben, als jene, die keine erhielten ($p=0,00$). Es zeigten sich 65 Todesfälle in der Gruppe der lymphonodektomierten und 58 in der Gruppe der nicht-lymphonodektomierten Patientinnen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
OP mit/ohne Lymphonodektomie (LNE)	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
keine dokumentierte LNE	107,480	6,185	95,357	119,603
mit LNE	149,910	6,639	136,897	162,922
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 15: Überleben in Abh. einer LNE



Kaplan-Meier-Kurve 10: Überleben in Abhängigkeit einer Lymphonodektomie

In 52 Fällen (12,8%) wurde nachgewiesenermaßen die systematische Lymphadenektomie bis in Höhe des aortalen Abganges der Nierengefäße durchgeführt. 41 dieser 52 Patientinnen gehörten der Gruppe der high-risk Tumore an.

3.2.2. Adjuvante Therapie

Von den 407 Patientinnen bekamen 239 eine adjuvante Therapie, wovon 50 Frauen eine adjuvante Systemtherapie und 189 Frauen eine adjuvante Radiotherapie erhielten.

Von 181 dieser 239 Fälle ist das Datum des Beginns der adjuvanten Therapie bekannt, während in den verbleibenden 58 Fällen kein datierter Behandlungsbeginn ausfindig zu machen war.

3.2.2.1. Adjuvante radioonkologische Therapie

189 Patientinnen (46,4%) erhielten definitiv eine postoperative Bestrahlung. In 31 weiteren Fällen wäre ein Afterloading indiziert gewesen, wurde aber abgelehnt oder aufgrund von Komorbidität nicht durchgeführt.

In 218 Fällen (53,6%) ist keine postoperative Bestrahlung durchgeführt worden.

Strahlentherapie des Primärtumors



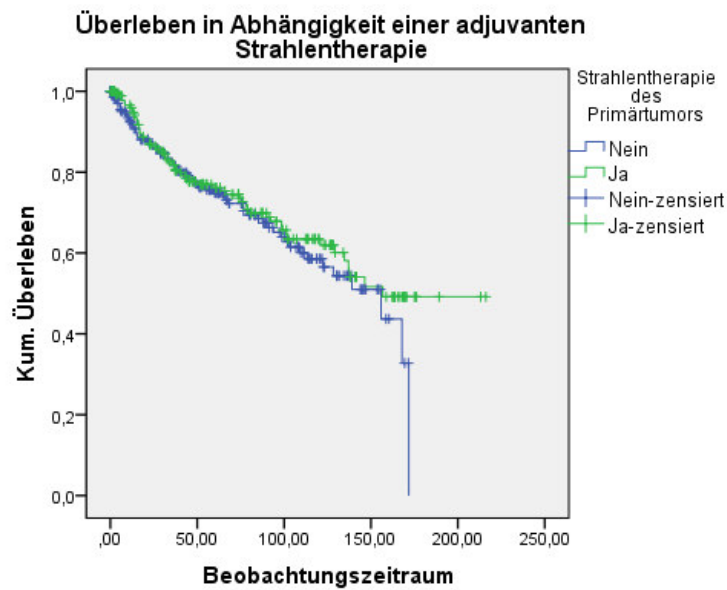
Kreisdiagramm 11: adjuvante Radiatio

Hinsichtlich des Überlebens ergab sich zwischen den beiden Gruppen mit und ohne adjuvanter Strahlentherapie kein signifikanter Unterschied ($p = 0,41$).

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit

Strahlentherapie des Primärtumors	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Nein	116,818	5,327	106,377	127,260
Ja	142,968	7,410	128,445	157,491
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 16: Überleben in Abh. einer adjuvanten Radiatio



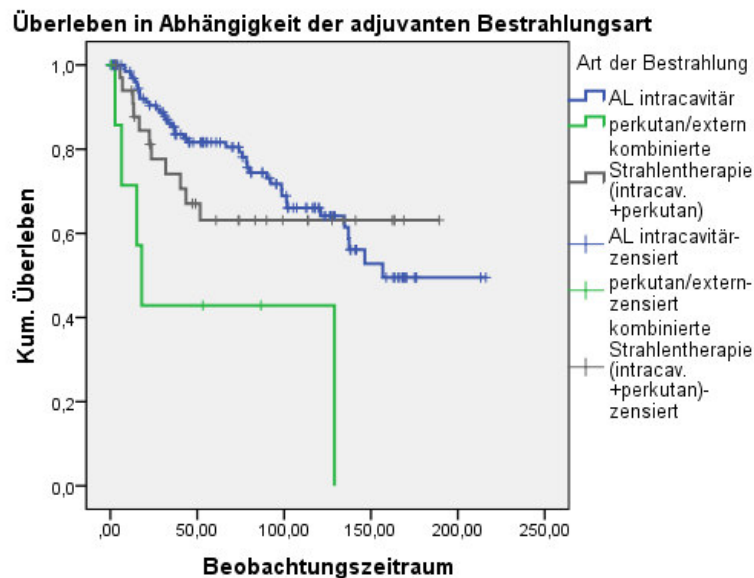
Kaplan-Meier-Kurve 11: Überleben in Abh. einer adjuvanten Radatio

In 188 von 189 Fällen konnte die Art der Bestrahlung nachvollzogen werden. 145 Patientinnen (76,7%) erhielten eine intracavitäre Afterloading-Therapie. 34 weitere (18,0 %) erhielten eine kombinierte, d.h. sowohl intracavitäre, als auch perkutane Bestrahlung. In 9 Fällen (4,8%) wurde eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt.

Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den verschiedenen adjuvanten Bestrahlungsarten ($p=0,00$), wobei die 145 Patientinnen mit adjuvanter Afterloading-Therapie das beste Gesamtüberleben aufzeigen. In dieser Gruppe ereigneten sich 40 Todesfälle. Die meisten Todesfälle mit 5 von 9 Frauen wies die Gruppe der reinen perkutanen Radiatio auf.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Bestrahlungsart	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Afterl. intracavitär	148,409	8,313	132,116	164,703
perkutan/extern	61,372	24,846	12,675	110,070
kombinierte Strahlentherapie (intracav.+perkutan)	128,881	14,624	100,218	157,544
Insgesamt	144,088	7,469	129,448	158,727

Tabelle 17: Überleben in Abh. der Bestrahlungsart



Kaplan-Meier-Kurve 12: Überleben in Abhängigkeit der adjuvanten Bestrahlungsart

Dieser Unterschied ist durch die unterschiedliche Anwendungshäufigkeit der beiden Bestrahlungsoptionen (Brachytherapie und externe Bestrahlung) in Abhängigkeit von Risikofaktoren des Korpuskarzinoms zu erklären (Siehe Tabellen 18-20).

Tumorstadium	Ohne LNE		Mit LNE		p-Wert
	Ohne Rad	Mit Rad	Ohne Rad	Mit Rad	
pT1(low-risk)	84 (49%)	8 (5%)	45 (26%)	35 (20%)	<0,001
pT1(high-risk)	25 (21%)	11 (9%)	25 (21%)	59 (49%)	<0,001
pT2	8 (14%)	4 (7%)	6 (10%)	41 (70%)	<0,001
pT3/4	11 (20%)	7 (13%)	15 (27%)	23 (41%)	n.s.
Gesamt	128 (31%)	30 (7%)	91 (22%)	158 (39%)	<0,001

Tabelle 18: Adjuvante Radiatio in den pT-Risikoklassen in Abhängigkeit einer LNE

Tumorstadium	Ohne LNE		Mit LNE		p-Wert
Perkutane Radiatio	Ohne Rad	Mit Rad	Ohne Rad	Mit Rad	
pT1(low-risk)	92 (53%)	0	79 (46%)	1 (1%)	n.s.
pT1(high-risk)	32 (27%)	4 (3%)	79 (66%)	5 (4%)	n.s.
pT2	9 (15%)	3 (5%)	37 (63%)	10 (17%)	n.s.
pT3/4	13 (23%)	5 (9%)	23 (41%)	15 (27%)	n.s.
Gesamt	146 (36%)	12 (3%)	218 (53%)	31 (8%)	n.s.

Tabelle 19: Perkutane Radiatio in den pT-Risikoklassen in Abhängigkeit einer LNE

Tumorstadium	Ohne LNE		Mit LNE		p-Wert
Brachytherapie	Ohne Rad	Mit Rad	Ohne Rad	Mit Rad	
pT1(low-risk)	84 (49%)	8 (5%)	45 (26%)	35 (20%)	<0,001
pT1(high-risk)	25 (21%)	11 (9%)	26 (22%)	58 (48%)	<0,001
pT2	8 (14%)	4 (7%)	6 (10%)	41 (69%)	<0,001
pT3/4	14 (25%)	4 (7%)	20 (36%)	18 (32%)	n.s.
Gesamt	131 (32%)	27 (7%)	97 (24%)	152 (37%)	<0,001

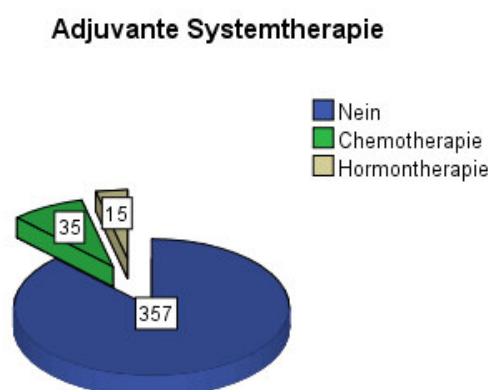
Tabelle 20: intracavitäre Brachytherapie in den pT-Risikoklassen in Abhängigkeit einer LNE

Wie aus den obigen Tabellen zu erkennen ist, wurde die Indikation sowohl zur perkutanen Strahlentherapie als auch zur Brachytherapie nicht nur stadienabhängig, sondern auch in Abhängigkeit von einer Lymphadenektomie (LNE) unterschiedlich häufig gestellt. Interessanterweise wurde bei pT1(high-risk) und pT2 ohne Durchführung der eigentlich indizierten LNE selten eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt, obwohl in den Leitlinien eine perkutane Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Verzicht auf LNE empfohlen wird. Die perkutane Radiatio wurde bei Patienten ohne LNE seltener indiziert, was dafür spricht, dass die Angst vor Morbidität der ausschlaggebende Faktor war.

Auch bezüglich der Brachytherapie des Scheidenabschlusses, die bei Fällen mit hohem Risiko großzügig zur Verhinderung des Rezidivs am Scheidenende indiziert werden soll, ist zu erkennen, dass der Verzicht auf eine LNE auch mit einer signifikant niedrigeren Durchführungsquote der Brachytherapie einhergeht.

3.2.2.2. Adjuvante systemische Therapie

Eine systemische Therapie in Form einer Chemotherapie oder Hormontherapie erfolgte postoperativ bei 50 Patientinnen (12,3%). 35 erhielten eine Chemo-, 15 eine Hormontherapie.

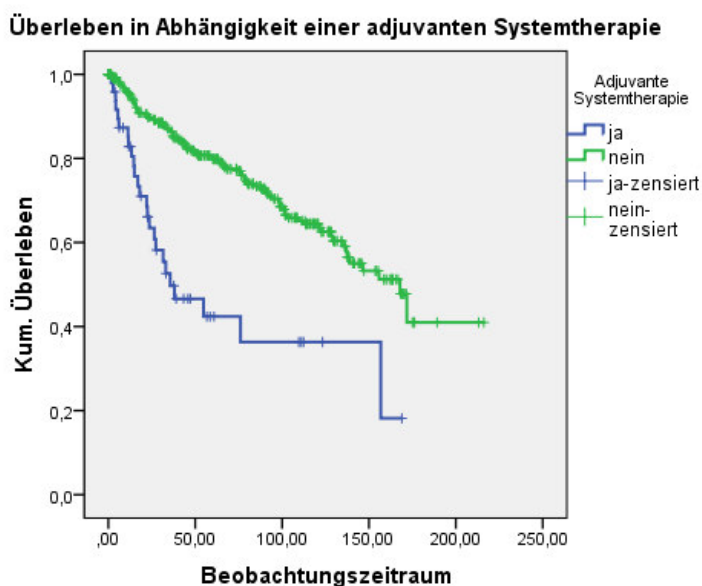


Kreisdiagramm 12: Häufigkeit Systemtherapie

Die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,00$) zwischen den Gruppen einer adjuvanten Systemtherapie und keiner adjuvanten Therapie. Von den 50 Fällen unter Systemtherapie verstarben 25. Von den restlichen 357 nicht-systemtherapierten hingegen verstarben 98 Frauen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
chem_flag1	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
ja	76,078	11,714	53,119	99,037
nein	143,132	6,047	131,281	154,984
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 21: Überleben in Abhängigkeit einer adjuvanten Systemtherapie

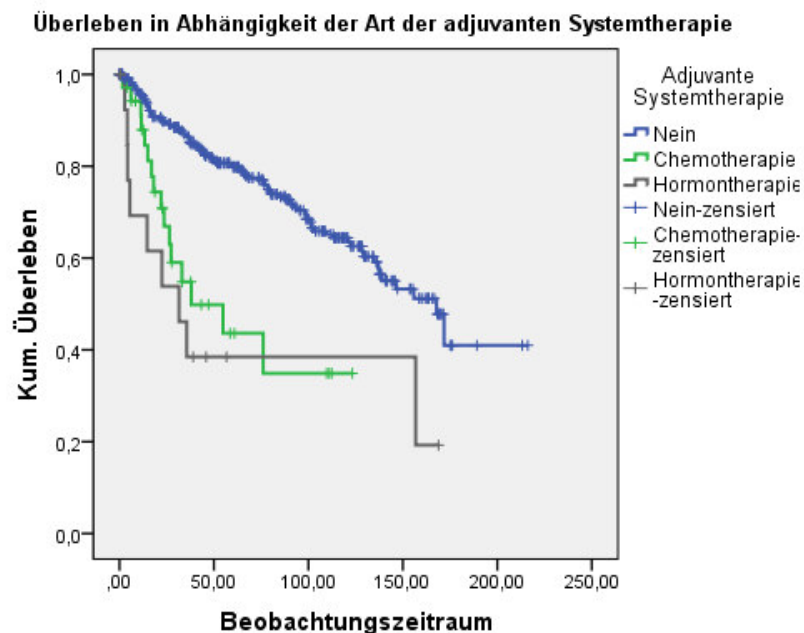


Kaplan-Meier-Kurve 13: Überleben in Abh. einer adjuvanten Systemtherapie

Die Kaplan-Meier- Überlebenskurve zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,00$) im Gesamtüberleben zwischen den Subgruppen in Abhängigkeit der Systemtherapieart. Das beste Überleben zeigt die Gruppe ohne adjuvante Systemtherapie. Die Gruppe der hormonell therapierten Patientinnen zeigt das schlechteste Gesamtüberleben mit 9 Todesfällen.

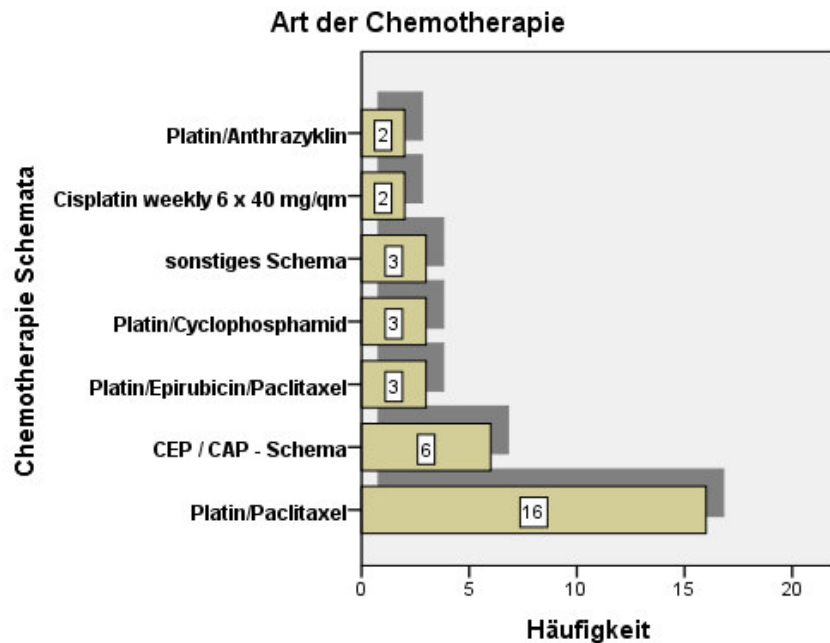
Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
Systemtherapie	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Nein	143,132	6,047	131,281	154,984
Chemotherapie	63,237	9,792	44,043	82,430
Hormontherapie	71,929	20,183	32,370	111,489
Insgesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 22: Überleben in Abh. der Art der adjuvanten Systemtherapie



Kaplan-Meier-Kurve 14: Überleben in Abh. der Art der adjuvanten Systemtherapie

Am häufigsten kam die Kombinationschemotherapie mit einem Platinderivat und einem Taxan zum Einsatz, während die alleinige Verwendung eines Platinderivates in 2 Fällen eine der seltensten Therapieformen darstellt. Bei 3 Patientinnen fand eine Dreierkombination Anwendung.



Balkendiagramm 8: Art der Chemotherapien

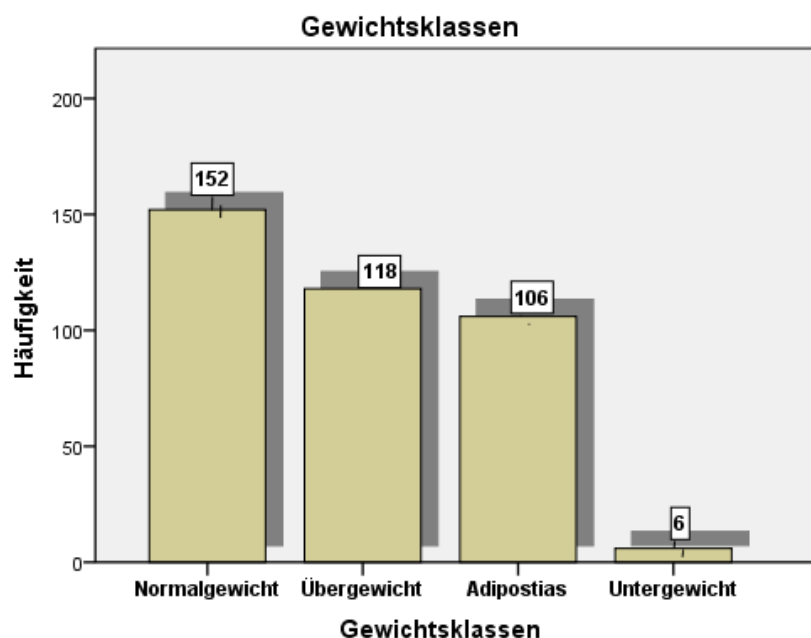
Eine Systemtherapie in Form einer Hormontherapie wurde bei 15 Frauen des gesamten Kollektivs angewandt. Bei diesen handelt es sich ganz überwiegend um fortgeschrittene Tumorstadien: 11 dieser 15 Patientinnen waren den FIGO- Stadien III und IV zuzuordnen. 11 von 15 Frauen bekamen ihre hormonelle Therapie in Form von Medroxyprogesteronacetat.

3.3. Risikofaktoren

3.3.1. BMI

In 25 Fällen des Gesamtkollektivs waren Größe und Gewicht unbekannt und damit die Einteilung in eine entsprechende Gewichtsklasse nicht möglich. Als untergewichtig, also entsprechend einem BMI von $<18,5$, galten 6 Patientinnen (1,5%). Normalgewichtig waren 152 Patientinnen (37,3%).

Der höchste BMI lag bei 83, der niedrigste bei 16. Im Mittel lag der BMI des Kollektivs bei 27.

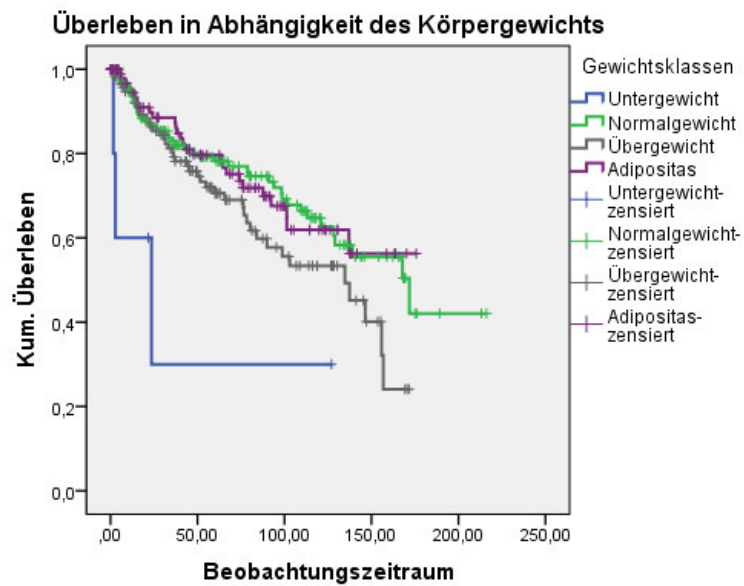


Balkendiagramm 9: Gewichtsklassen

Es gibt einen signifikanten Hinweis ($p=0,02$), dass sich Untergewicht nachteilig auf das Gesamtüberleben auswirkt. Von 6 Untergewichtigen starben 3, von 106 adipösen Patientinnen verstarben 27. Von 152 Normalgewichtigen verstarben tumorbedingt 44 Frauen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für die Überlebenszeit				
Gewichtsklassen	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Untergewicht	46,066	27,149	,000	99,279
Normalgewicht	143,546	8,546	126,795	160,296
Übergewicht	107,713	6,823	94,340	121,087
Adipositas	126,772	7,610	111,856	141,688
Gesamt	135,332	5,884	123,799	146,866

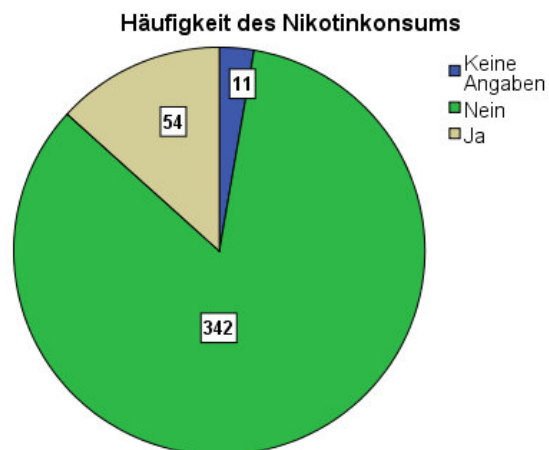
Tabelle 23: Überleben in Abh. des Körpergewichts



Kaplan-Meier-Kurve 15: Überleben in Abh. des Körpergewichts

3.3.2. Nikotinabusus

Die Mehrzahl der Patientinnen (84%) waren Nichtraucherinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, 13,3% waren Raucherinnen. In 11 Fällen (2,7%) wurde keine Angabe zum Raucherstatus gefunden.



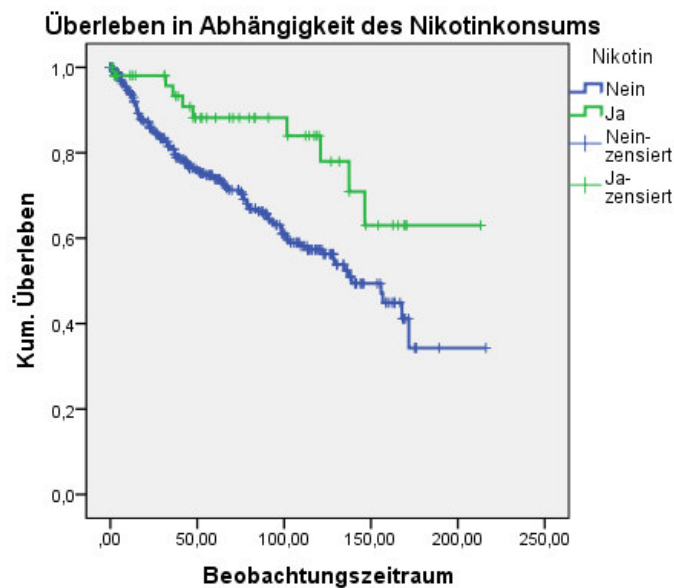
Kreisdiagramm 13: Häufigkeit Nikotinkonsum

Im Log-Rank Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$) hinsichtlich des Nikotinkonsums. Raucherinnen dieses Kollektivs zeigten ein signifikant besseres Überleben als die Nichtraucherinnen. 9 der 54 Raucherinnen verstarben während des Beobachtungszeitraumes, hingegen 111 der 342 Nichtraucherinnen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für die Überlebenszeit

Nikotin	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	
Nein	130,619	6,274	118,322	142,915
Ja	171,095	11,887	147,796	194,394
Gesamt	136,029	5,807	124,648	147,411

Tabelle 24: Überleben in Abh. des Nikotinkonsums

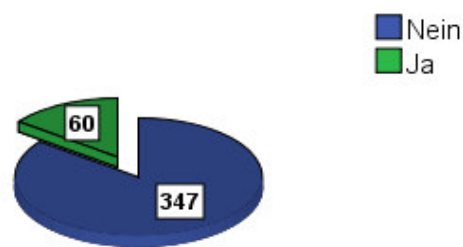


Kaplan-Meier-Kurve 16: Überleben in Abh. des Nikotinkonsum

3.3.3. Diabetes mellitus

Im Kollektiv litten 60 Patientinnen (=14,7%) an einem Diabetes mellitus.

Häufigkeit eines Diabetes mellitus



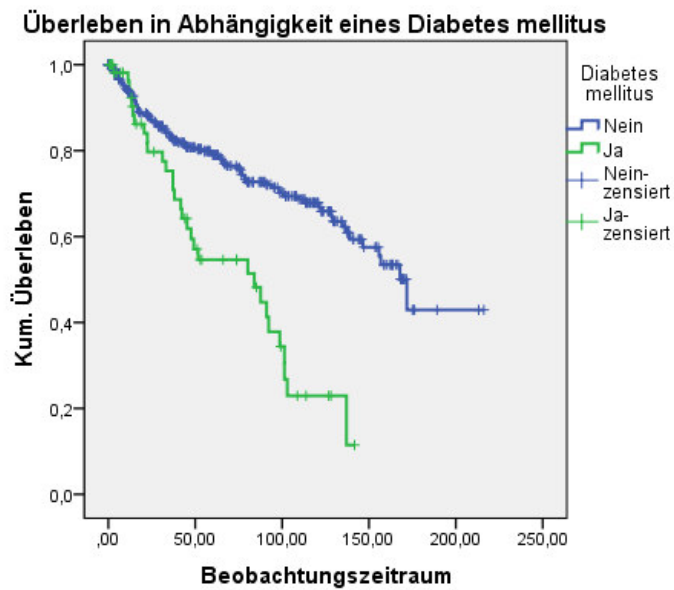
Kreisdiagramm 14: Häufigkeit Diabetes mellitus

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für die Überlebenszeit

Diabetes mellitus	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Nein	145,195	6,218	133,007	157,383
Ja	75,155	7,048	61,342	88,969
Gesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 25: Überleben in Abh. eines Diabetes mellitus

Im Log-Rank Test zeigte sich ein signifikanter ($p=0,00$) Überlebensvorteil für die 347 nicht an Diabetes mellitus erkrankten Patientinnen. Von ihnen verstarben 92 Patientinnen, unter den 60 Diabetikerinnen verstarben 31 Frauen.

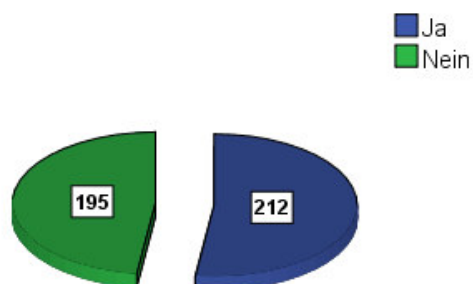


Kaplan-Meier-Kurve 17: Überleben in Abh. eines Diabetes mellitus

3.3.4. Arterieller Hypertonus

Eine arterielle Hypertonie fand sich im Kollektiv in 212 Fällen (52,1%).

Häufigkeit eines arteriellen Hypertonus

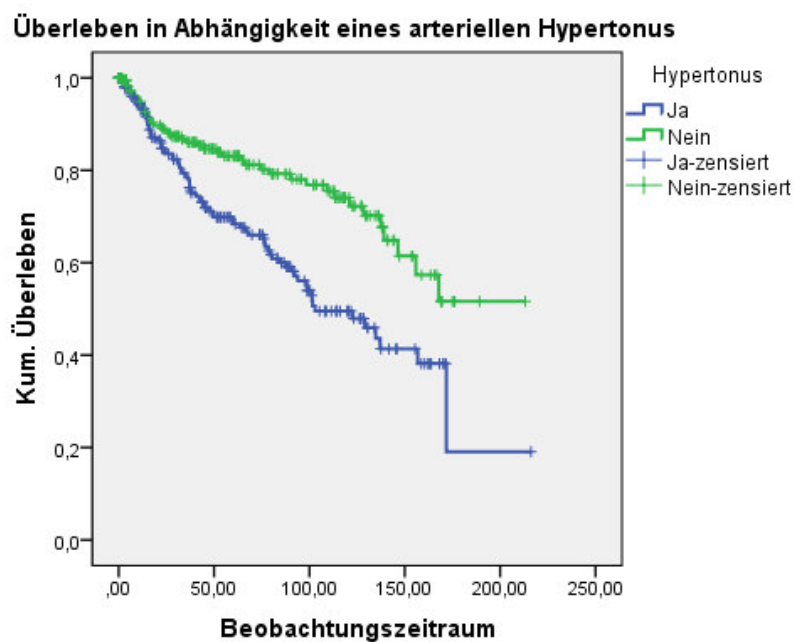


Kreisdiagramm 15: Häufigkeit art. Hypertonus

Im Log-Rank Test zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,00$) zwischen den 212 Patientinnen mit und den 195 Patientinnen ohne arteriellen Hypertonus. Bei Ersteren ereigneten sich 80, bei Letzteren 43 Todesfälle.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für die Überlebenszeit				
Hypertonus	Mittelwert			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Ja	114,577	8,681	97,562	131,592
Nein	154,883	7,449	140,283	169,484
Gesamt	136,068	5,775	124,749	147,387

Tabelle 26: Überleben in Abh. eines art. Hypertonus

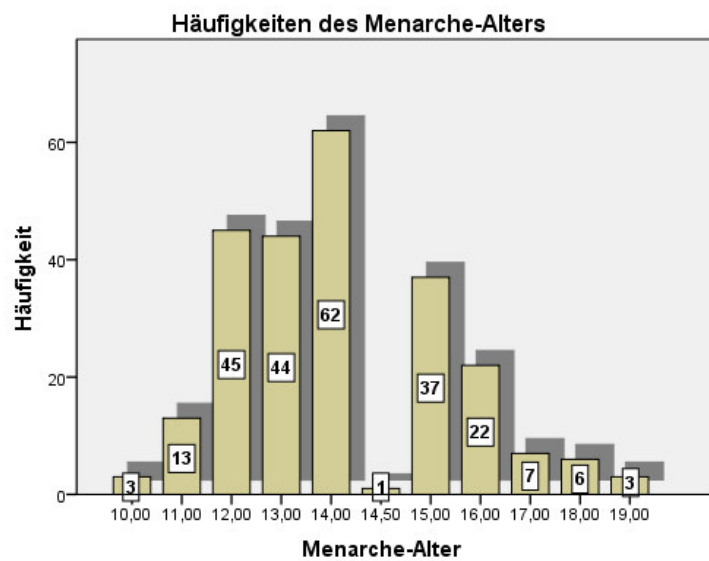


Kaplan-Meier-Kurve 18: Überleben in Abh. eines art. Hypertonus

3.3.5. Menarche und Reproduktionszeit

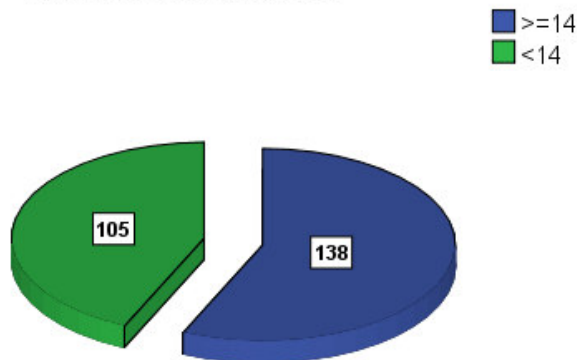
In 164 Fällen fanden sich keine Angaben zum Alter der Menarche.

Im Mittel lag das Alter der Menarche bei 13,8 Jahren bei einem Median von 14 Jahren.



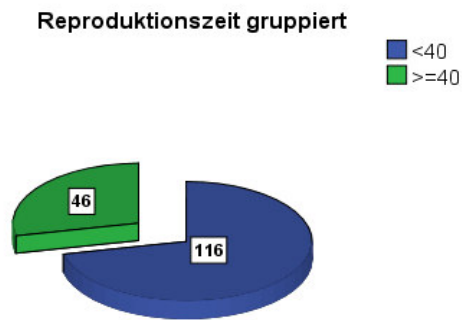
Balkendiagramm 10: Alter Menarche

Alter Menarche gruppiert



Kreisdiagramm 16: Häufigkeit Alter Menarche

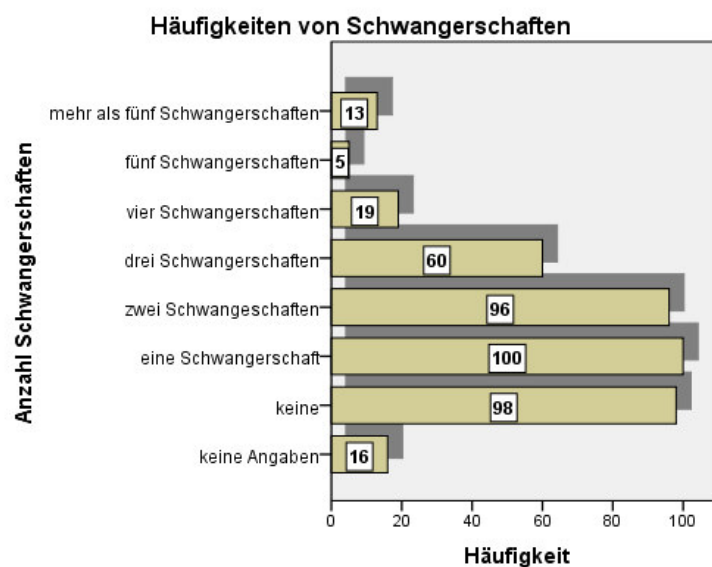
Beides, das Alter bei Menopauseneintritt und das Alter bei Auftreten der ersten Regelblutung, sind von 162 Patientinnen bekannt, sodass von diesen die Reproduktionszeit errechnet werden konnte. Im Mittel dauerte diese 37,1 Jahre bei einem Median von 37,0. Die kürzeste Phase dauerte 23,0 und die längste 53,0 Jahre.



Kreisdiagramm 17: Häufigkeit Reproduktionszeit

3.3.6. Fertilität

In 391 Fällen gibt es genaue Angaben zur Anzahl der Schwangerschaften, die einen Hinweis auf die Fertilität geben können. In 16 Fällen fanden sich keine Angaben. 98 Patientinnen, darunter eine sterilisierte Frau und eine 14-Jährige, waren nie schwanger. 293 Patientinnen waren sicher mindestens einmal schwanger. Mehr als fünf Schwangerschaften lagen bei 13 Patientinnen (32%) vor, die höchste Geburtenrate bei einer dieser Patientinnen lag bei 10 Kindern. Der Mittelwert liegt bei 1,5 Schwangerschaften mit einem Median von 1,0.



Balkendiagramm 11: Häufigkeit Schwangerschaften

3.4. Prognose

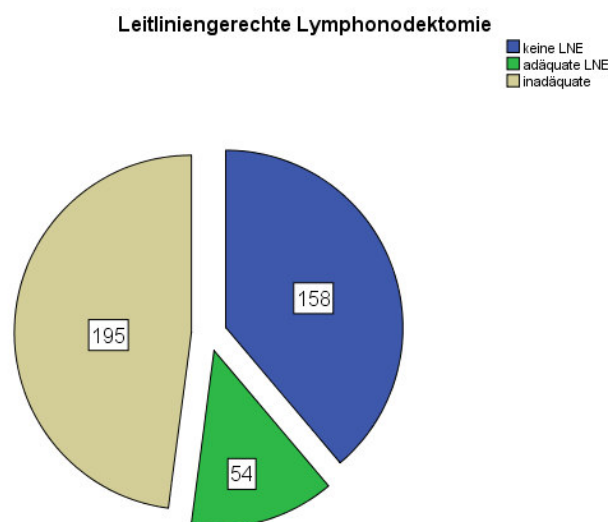
3.4.1. Prognose in Abhängigkeit der Ausdehnung der Lymphonodektomie

249 Patientinnen des Kollektivs erhielten eine Lymphknotenentfernung, davon 54 Patientinnen (13,3%) eine adäquate, leitlinienkonforme und 195 (47,9%) eine inadäquate. 158 (38,8%) erhielten keinerlei Lymphonodektomie.

Im Mittel wurden 29,8 Lymphknoten pro Patientin untersucht. In 4 Fällen nur ein Lymphknoten, bei einer Patientin 101 Lymphknoten.

Pelvin wurden im Mittel 28,0 Lymphknoten untersucht - im geringsten Fall nur ein Lymphknoten, im Höchstfall 72 Lymphknoten.

Paraaortal wurden im Mittel 11,0 Lymphknoten entfernt - im geringsten Falle einer, im Höchstfall 39 Stück. Bei adäquat untersuchten Patientinnen wurden im Mittel 49,8 Lymphknoten entfernt (28-101), bei inadäquat operierten Patientinnen 24,4 (1-72).



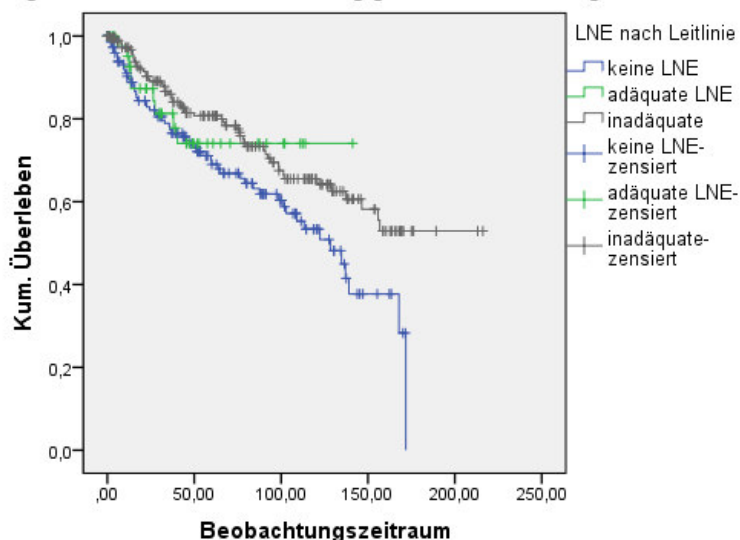
Kreisdiagramm 18: leitliniengerechte Lymphonodektomie

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt im Log-Rank Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$) zwischen den Subgruppen im Gesamtüberleben abhängig vom Ausmaß der Lymphadenektomie. Dabei ist die mittlere Überlebenszeit der eigentlich inadäquat lymphadenektomierten Patientinnen mit ca. 150 Monaten sogar besser, als bei nicht- und bei adäquat lymphonodektomierten Patientinnen.

Mittelwerte und Konfidenzintervalle für Überlebenszeit				
LNE nach Leitlinie	Mittelwert			
	Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
keine LNE	107,480	6,185	95,357	119,603
adäquate LNE	110,445	8,929	92,944	127,946
inadäquate	150,413	7,032	136,631	164,196
Insgesamt	136,008	5,786	124,668	147,349

Tabelle 27: Überleben in Abh. einer leitliniengerechten LNE

Allgemeines Überleben in Abhängigkeit einer leitliniengerechten LNE



Kaplan-Meier-Kurve 19: Überleben in Abhängigkeit der leitliniengerechten LNE

3.4.2. Prognose in Abhängigkeit der Lymphonodektomie bezogen auf das pT-Stadium

Die meisten retrospektiven Studien untersuchten den Einfluss einer LNE in Abhängigkeit vom Gesamttumorstadium nach FIGO. Diese Methode führt jedoch dazu, dass Patienten mit positivem Nodalstatus automatisch dem FIGO-Stadium III zugeschlagen werden. Dadurch wäre beim Vergleich von Patienten mit LNE mit obligat histopathologisch negativen Lymphknoten im Stadium FIGO I und II eine Gruppe von Patienten ohne LNE mit unbekanntem, aber potentiell positivem Lymphknotenstatus gegenüber gestellt. Um diesen Bias zu minimieren, betrachtet diese Studie die Prognose in Abhängigkeit der Lymphonodektomie bezogen auf die nachfolgend in ihrer Häufigkeit dargestellten, pathologisch gesicherten T-Stadien. In diesem Kollektiv war der operative Befund eines pT1 low-risk Tumors am häufigsten vertreten.

Tumorstadienverteilung mit Risikoklassifikation				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
pT1 (low -risk)	172	42,3	42,3	42,3
pT1 (high-risk)	120	29,5	29,5	71,7
pT2	59	14,5	14,5	86,2
pT3/pT4	56	13,8	13,8	100,0
Gesamt	407	100,0	100,0	

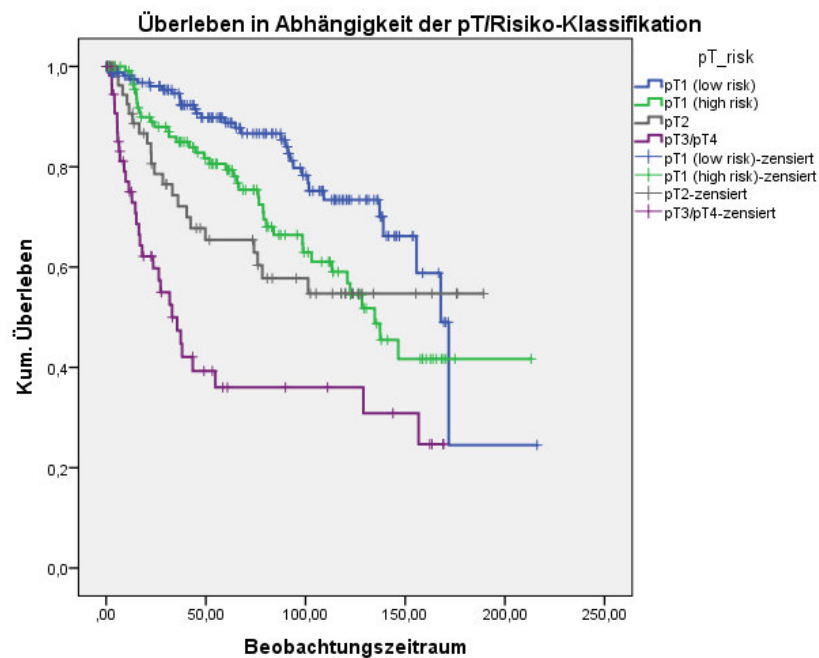
Tabelle 28: Häufigkeit der pT- Stadien

OAS:

Erwartungsgemäß zeigt die Überlebensanalyse nach obiger Aufteilung hochsignifikante Unterschiede ($p=0,00$) in der Prognose.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit				
pT_risk	Mittelwert			
pT1 (low -risk)	150,689	10,169	130,757	170,620
pT1 (high-risk)	135,064	8,929	117,563	152,564
pT2	120,725	11,392	98,397	143,053
pT3/pT4	71,028	10,714	50,029	92,027
Gesamt	136,586	5,766	125,285	147,888

Tabelle 29: Überleben in Abhängigkeit der pT-Risikoklassen



Kaplan-Meier-Kurve 20: Überleben in Abhängigkeit der pT-Risikoklassen

TTP:

Erwartungsgemäß erhöht sich die Häufigkeit des Auftretens einer Progression mit zunehmender pT-Risikoklasse, wobei das Risiko eines Auftretens einer direkten Progression des Korpuskarzinoms mit zunehmendem pT-Stadium dafür ausschlaggebend ist.

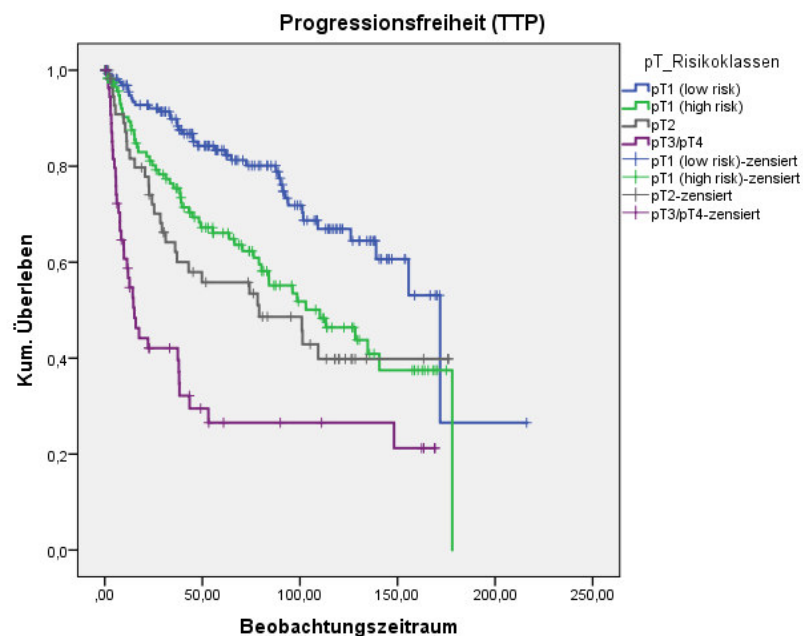
Progressionen in den pT-Risikoklassen						
			Endpunkte TTP			
			nein	Progression des Corpuscarcin oms	andere Tumorerkran kung	Tot ohne bek. Progression
pT_risk	pT1 (low-risk)	Anzahl	133	9	11	19
		% innerhalb von pT_risk	77,3%	5,2%	6,4%	11,0%
	pT1 (high-risk)	Anzahl	67	24	13	16
		% innerhalb von pT_risk	55,8%	20,0%	10,8%	13,3%
	pT2	Anzahl	30	14	4	11
		% innerhalb von pT_risk	50,8%	23,7%	6,8%	18,6%
	pT3/pT4	Anzahl	19	31	2	4
		% innerhalb von pT_risk	33,9%	55,4%	3,6%	7,1%
Gesamt		Anzahl	249	78	30	50
		% innerhalb von pT_risk	61,2%	19,2%	7,4%	12,3%

Tabelle 30 : Progressionen der pT-Risikoklassen

Entsprechend weist das pT1 (low-risk)-Stadium mit im Mittel 142 Monaten das längste und das pT3/pT4-Stadium mit gemittelt 55 Monaten das kürzeste progressionsfreie Intervall auf.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit				
pT_risk	Mittlere TTP			
pT1 (low- risk)	142,335	10,872	121,026	163,645
pT1 (high- risk)	104,150	7,185	90,066	118,233
pT2	93,990	10,294	73,814	114,166
pT3/pT4	55,153	9,994	35,564	74,742
Gesamt	114,236	6,755	100,995	127,476

Tabelle 31: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der pT-Risikoklassen



Kaplan-Meier-Kurve 21: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit einer LNE der pT1-Risikoklassen

3.4.2.1. pT1 (low-risk)

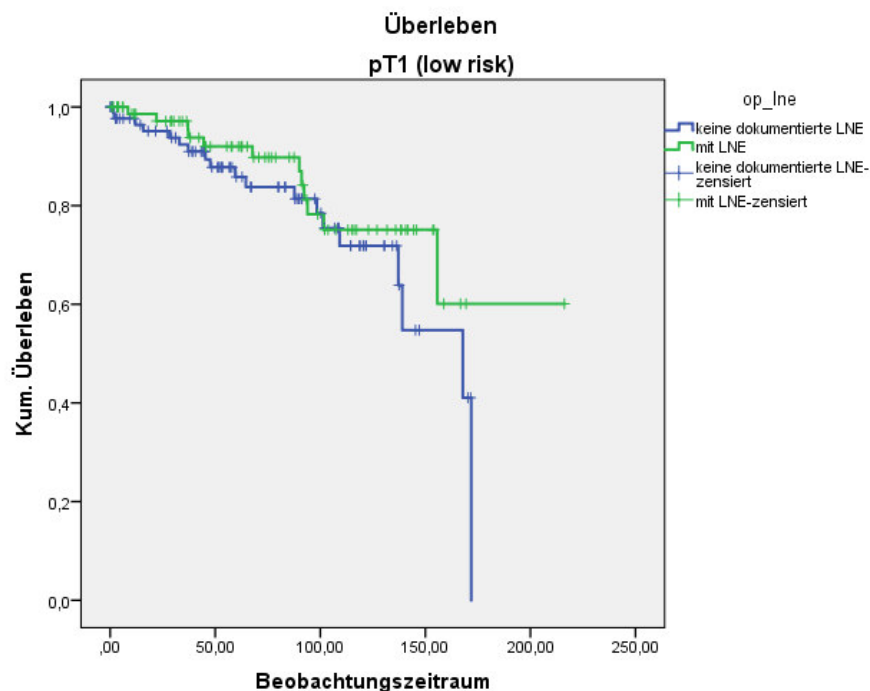
Dem Stadium pT1 (low-risk Tumoren) waren insgesamt 172 der 407 Patientinnen zuzuordnen.

In 80 Fällen wurde eine LNE durchgeführt, davon 11, die nach unseren Kriterien als leitlinienkonform in der Ausdehnung zu beurteilen sind.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine LNE in diesem Stadium per se auch nach aktuellen Leitlinien nicht indiziert gewesen wäre, da ein Lymphknotenbefall unwahrscheinlich ist. Dennoch fanden sich in dieser Gruppe 3 Patientinnen mit positiven Lymphknoten.

OAS:

Der Log-Rank Test zeigt keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen den Gruppen ($p=0,25$). Das mittlere OAS lag bei diesem Tumorstadium bei 135 Monaten ohne LNE und 171 Monaten mit LNE.



Kaplan-Meier-Kurve 22: Überleben in Abhängigkeit einer LNE in der pT1(low-risk)- Gruppe

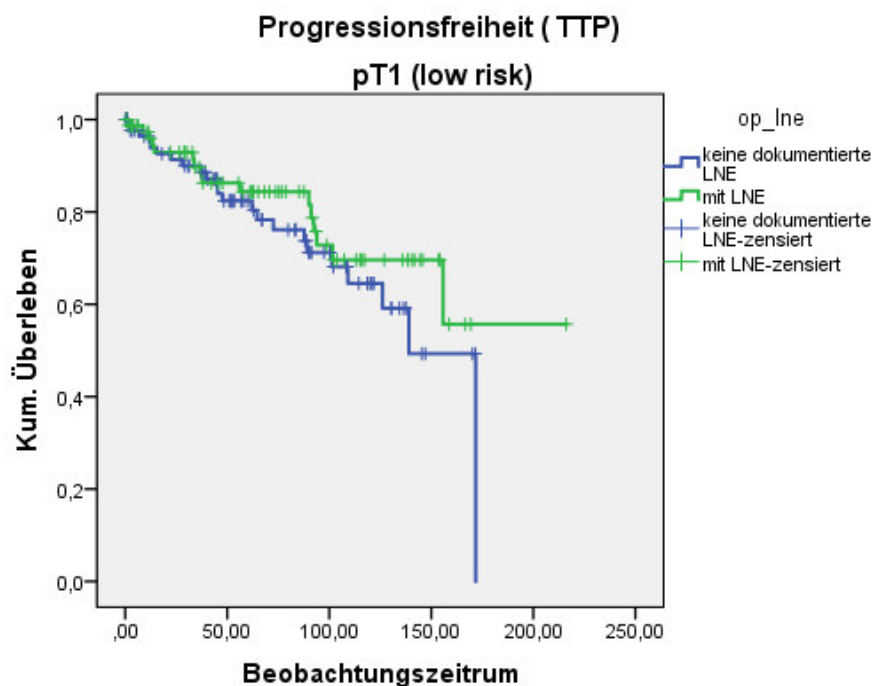
Die Durchführung einer LNE in diesem Tumorstadium war signifikant korreliert mit höherem Grading (G2 versus G1, $p<0,001$) und höherem Tumorstadium (pT1b versus pT1a, $p=0,008$), nicht aber mit Alter > 70 Jahre, Hypertonus oder Diabetes mellitus.

TTP:

Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug in dieser Risikoklasse 142 Monate. Bei den Patientinnen mit LNE lag diese bei 160, bei denjenigen ohne dokumentierte LNE bei 125 Monaten.

Bei 92 Patientinnen ohne dokumentierte LNE wurden 5 Tumorprogressionen dokumentiert (10 Jahresrezidivrate 5%), bei 80 lymphadenektomierten Patientinnen 4 (10 Jahresrezidivrate 10%).

Der Log-Rank Test für die TTP (inklusive Zweitmalignomen und Todesfälle als Endpunkte) zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,30$).



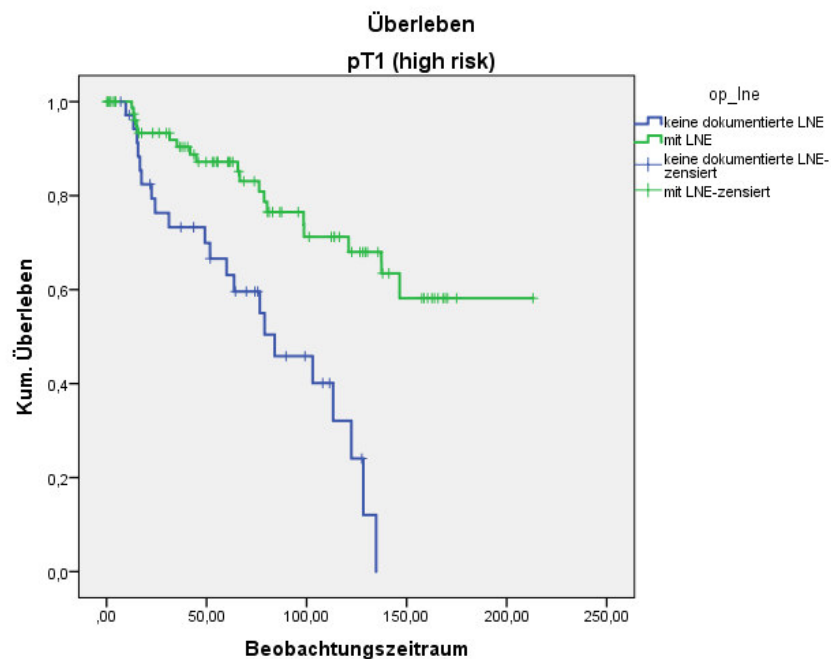
Kaplan-Meier-Kurve 23: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit einer LNE bei pT1(low-risk)

3.4.2.2. pT1 (high-risk)

Dem Stadium pT1(high-risk)-Tumoren waren insgesamt 120 Patientinnen zuzuordnen. In allen Fällen war eine LNE indiziert und wurde aber in 36 Fällen nicht durchgeführt. Eine adäquate Lymphknotenentfernung erhielten in diesem Stadium 21 von 84 Patientinnen (25%). 6 von 84 Patientinnen waren nodal-positiv.

OAS:

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve zeigt im Log-Rank Test einen hochsignifikanten Unterschied ($p=0,00$) zwischen den Subgruppen im Gesamtüberleben abhängig von einer Lymphadenektomie. Das mittlere OAS lag bei diesem Tumorstadium bei 80 Monaten ohne LNE und 158 Monaten mit LNE.



Kaplan-Meier-Kurve 24: Überleben in Abhängigkeit einer LNE in der pT1(high-risk)-Gruppe

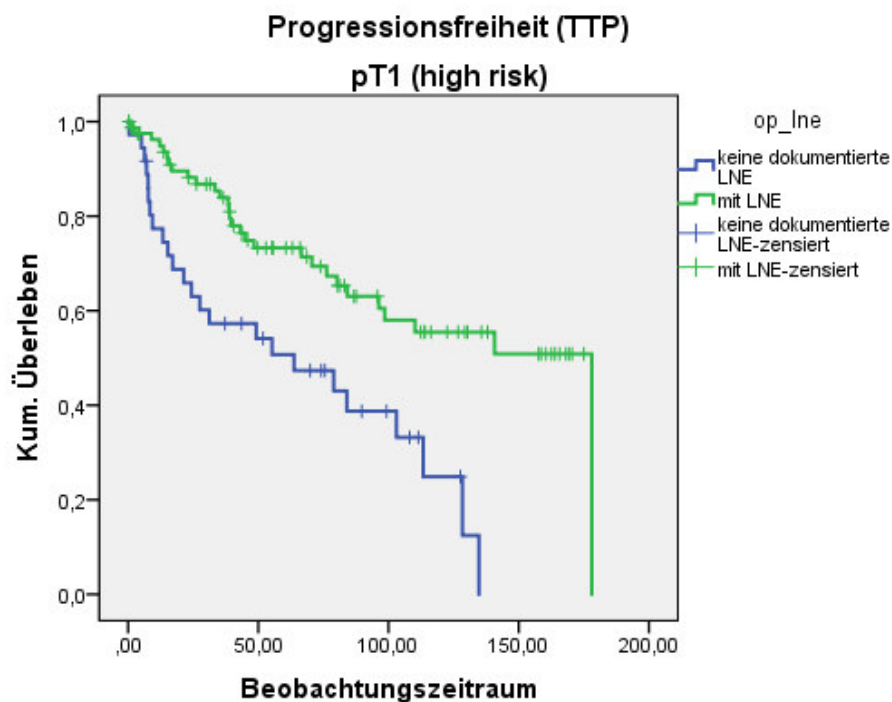
Der Verzicht auf eine, in diesem Stadium eigentlich indizierte LNE, war signifikant häufiger bei Frauen >70 Jahre ($p<0,001$), Hypertonikerinnen ($p=0,002$), sowie Nichtraucherinnen ($p=0,007$). Grading, Tumorstadium und Diabetes mellitus zeigten keine signifikante Korrelation mit einem Verzicht auf eine LNE.

TTP:

Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug in dieser Risikoklasse 104 Monate. Bei den Patientinnen mit LNE lag diese bei 120, bei denjenigen ohne dokumentierte LNE bei 66 Monaten.

In dieser Gruppe wird der Unterschied in der Häufigkeit im Erreichen eines Endpunktes abhängig von einer LNE deutlicher: Von den Frauen dieser pT-Risikoklasse mit LNE erlitten 34,5% eine Progression (inklusive 13 Tumorrezidive, 10 Jahresrezidivrate 18%), während ohne LNE bei 66,7% derjenigen eine Progression auftrat (11 Tumorrezidive, 10 Jahresrezidivrate 34%).

Im Log-Rank Test zeigt sich beim Vergleich der Überlebensraten ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,00$).



Kaplan-Meier-Kurve 25: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit einer LNE bei pT1(high-risk)

3.4.2.3. pT2

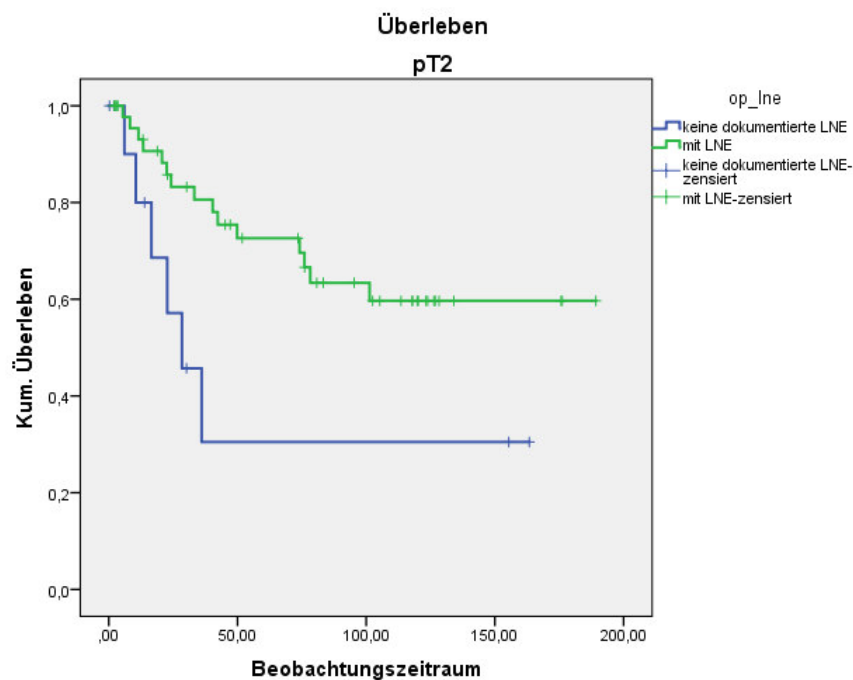
Dem Stadium pT2 waren insgesamt 59 Patientinnen zuzuordnen.

In allen Fällen war eine LNE indiziert, die bei 47 Fällen auch durchgeführt wurde.

Davon galten 9 als adäquat gemäß unserer Definition. 15 von 47 Patientinnen waren nodal-positiv.

OAS:

Im Log-Rank Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den lymphonodektomierten und nicht-lymphonodektomierten Patientinnen dieses pT-Stadiums ($p=0,02$). Das mittlere OAS lag bei diesem Tumorstadium bei 65 Monaten ohne LNE und 131 Monaten mit LNE.



Kaplan-Meier-Kurve 26: Überleben in Abhängigkeit einer LNE in der pT2-Gruppe

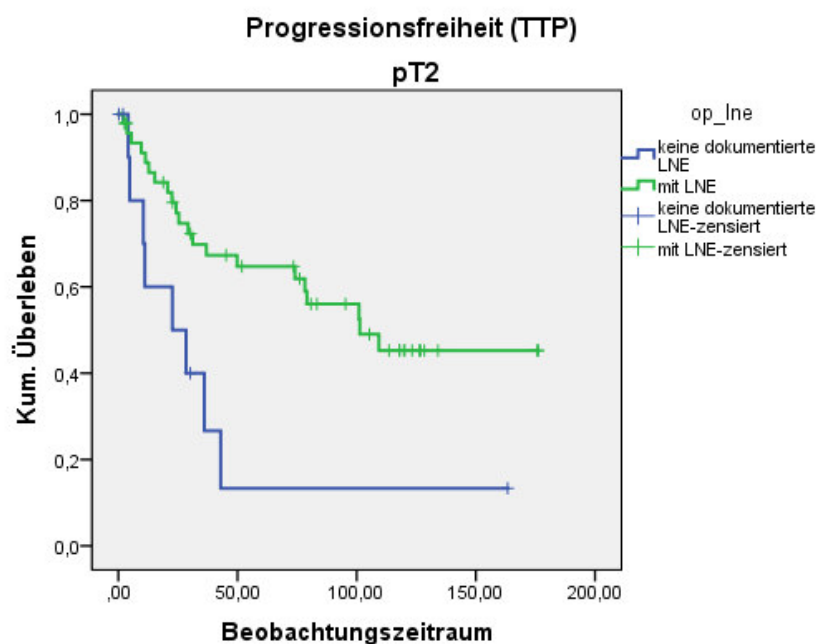
Keiner der untersuchten biologischen oder tumorspezifischen Faktoren zeigte in dieser Gruppe einen signifikanten Einfluss auf den Verzicht auf eine LNE.

TTP:

Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug in dieser Risikoklasse 94 Monate. Bei den Patientinnen mit LNE lag diese bei 105, bei denjenigen ohne dokumentierte LNE bei 40 Monaten.

Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der prozentualen Progressionshäufigkeit: Bei den Frauen dieser pT-Risikoklasse erreichten in 44,7% mit LNE einen Endpunkt (10 Rezidive, 10 Jahresrezidivrate 28%), während in der Subgruppe ohne LNE bei 66,7% der nicht-lymphonoektomierten ein Endpunkt im Verlauf verzeichnet wurde (4 Tumorprogressionen, 10 Jahresrezidivrate 66%).

Auch hier zeigt sich im Log-Rank Test eine hochsignifikante Differenz ($p=0,00$).



Kaplan-Meier-Kurve 27: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit einer LNE bei pT2

3.4.2.4. pT3/4

Diesem Stadium waren insgesamt 56 Patientinnen zugeordnet.

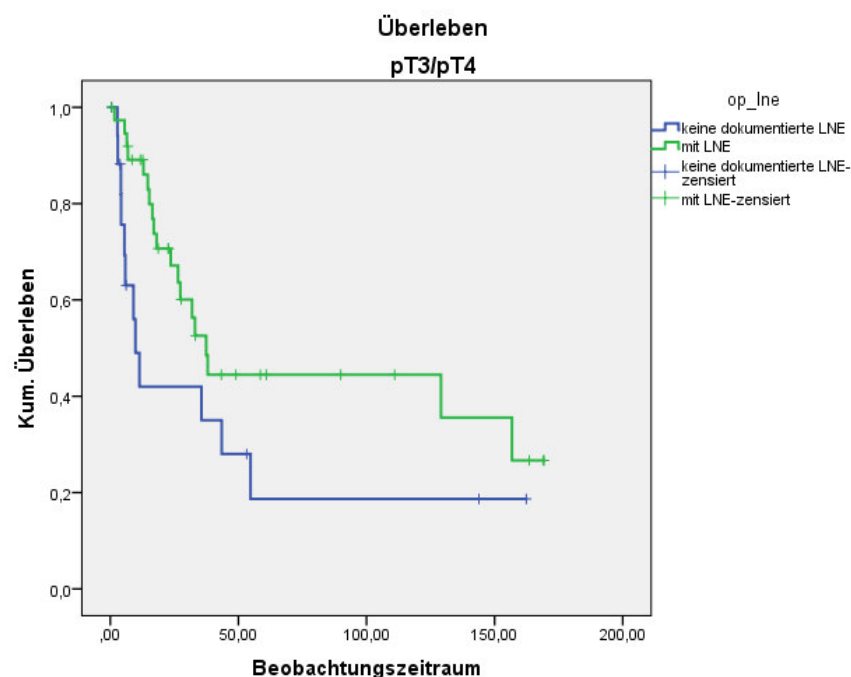
In diesem Stadium wird die Indikation zur einer LNE kontrovers diskutiert und individuell gestellt, insbesondere da eine komplette Resektion des Tumors oft unmöglich ist oder schon bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung vorliegt.

In unserem Kollektiv wurde bei 38 Patientinnen eine Lymphadenektomie (davon 13 adäquat) durchgeführt. Positive Lymphknoten fanden sich bei 23 Patientinnen.

OAS:

Im Log-Rank Test zeigt sich eine Richtung, wenn auch kein signifikantes Ergebnis zwischen den Gruppen. Auch hier ist das OAS nach erfolgter LNE tendenziell besser ($p=0,06$). In dieser Gruppe könnte dieser Unterschied aber auch Ausdruck einer aggressiveren Behandlungsstrategie bei komplett resektablen Tumoren sein. Das mittlere OAS lag bei diesem Tumorstadium bei 45 Monaten ohne LNE und 82 Monaten mit LNE.

Nur Alter > 70 Jahre korrelierte grenzwertig signifikant mit Durchführung einer LNE ($p=0,046$).



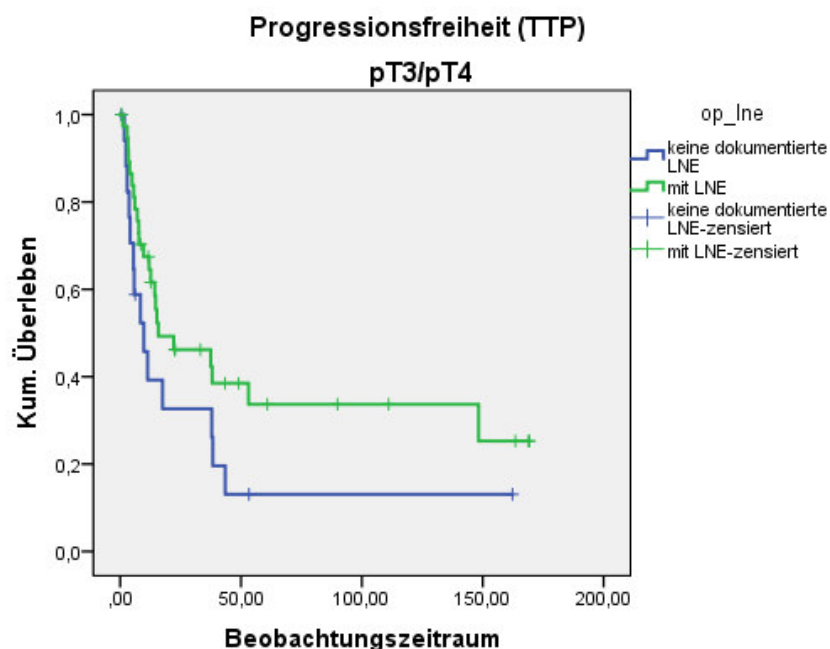
Kaplan-Meier-Kurve 28: Überleben in Abhängigkeit einer LNE in der pT3/pT4-Gruppe

TTP:

Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug in dieser Risikoklasse 55 Monate. Bei den Patientinnen mit LNE lag diese bei 66, bei denjenigen ohne dokumentierte LNE bei 34 Monaten.

Die prozentuale Progressionshäufigkeit dieser pT-Risikoklasse zeigt sich wie folgt: Es erreichten 60,5% der Fälle mit LNE den Endpunkt; 77,8% der Fälle ohne LNE. Ohne LNE wurden 11 Tumorprogressionen beobachtet (10 Jahresrezidivrate 75%), mit LNE 20 Tumorprogressionen (10 Jahresrezidivrate 61%).

Der Unterschied im Log-Rank Test ist hier nicht mehr signifikant ($p=0,1$).



Kaplan-Meier-Kurve 29: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit einer LNE bei pT3/pT4

3.5. Multivariate Analyse

Es wurde sowohl bezüglich OAS als auch TTP abschließend eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Als Kovariaten wurden benutzt: Tumorstadium gemäß obiger Aufschlüsselung (pT-Risikoklassen), Grading, histologischer Grundtyp (epitheliale Tumoren vs. mesenchymal-epitheliale Mischtumoren), Alter (>70 Jahre vs. andere), Nikotinabusus, Hypertonus, Diabetes mellitus, sowie Verzicht auf LNE, Verzicht auf perkutane Radiatio und Verzicht auf Brachytherapie.

Bezüglich des OAS fanden sich das Tumorstadium, das Grading, das Alter, sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus, aber auch der Verzicht auf eine Lymphadenektomie, als signifikanter Prognosefaktor.

Bezüglich der TTP zeigte sich ein ähnliches Bild mit signifikantem Einfluss für: Tumorstadium, Grading, Alter, Diabetes mellitus und Verzicht auf eine Lymphadenektomie. Zusätzlich war auch der Verzicht auf eine Brachytherapie signifikant für eine niedrigere TTP.

Faktor	TTP			OAS		
	<u>RR</u>	<u>95%-KI</u>	<u>p</u>	<u>RR</u>	<u>95%-KI</u>	<u>p</u>
<u>Tumorstadium</u>			<0,001			<0,001
pT1 (high-risk) vs. pT1 (low-risk)	1,7	1,0-2,7		1,4	0,8-2,4	
pT2 vs. pT1 (low-risk)	3,1	1,8-5,5		2,7	1,4-5,2	
pT3/pT4 vs. pT1 (low-risk)	5,7	3,3-10,1		6,3	3,3-11,8	
<u>Grading</u>			0,014			0,006
G2 vs. G1	1,8	1,1-2,8		2,2	1,3-3,7	
G3 vs. G1	2,3	1,3-3,9		2,6	1,4-4,9	
<u>Alter</u> >70 vs. andere	1,8	1,2-2,6	0,002	2,4	1,15-3,7	<0,001
<u>Diabetes mellitus</u> Ja vs. Nein	1,6	1,1-2,5	0,025	1,9	1,2-3,1	0,006
<u>LNE</u> Nein vs. Ja	1,6	1,1-2,3	0,012	1,6	1,1-2,5	0,022
<u>Brachytherapie</u> Nein vs. Ja	1,6	1,1-2,4	0,026	1,5	1,0-2,4	n.s.

Tabelle 32: Multivariate Cox-Regressionsanalyse bezügl. OAS+TTP

Der Verzicht auf eine LNE bleibt in diesem Kollektiv in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für schlechteres OAS und kürzere TTP.

3.6. Komplikationen der Lymphonodektomie

Von den 249 Patientinnen, die eine Entfernung der Lymphknoten erhielten, ließen sich in 35 Fällen (14,1%) Lymphabflussstörungen als postoperative Komplikation nachweisen. In 43 Fällen (17,3%) fand sich explizit erwähnt, dass sich in dieser Hinsicht keine Probleme ergeben haben. In den meisten Fällen, bei 171 Frauen (68,6%), bleibt es unklar.

3.6.1. Komplikationen der Lymphonodektomie bei adäquater Lymphonodektomie

In der Gruppe der adäquaten Lymphonodektomie zeigen sich im Verhältnis zur Gruppe der inadäquaten Lymphonodektomie um 8% häufiger nachweisliche postoperative Lymphabflussstörungen.

	Häufigkeit	Prozent
keine Angaben	36	66,7
keine Lymphflussstörung	7	12,9
Lymphflussstörung	11	20,3
Gesamtsumme	54	100,0

Tabelle 33: Komplikationen nach adäquater LNE

3.6.2. Komplikationen der Lymphonodektomie in der Gruppe der inadäquaten Lymphonodektomie

In der Gruppe der inadäquaten Lymphonodektomie zeigen sich im Verhältnis zur Gruppe der adäquaten Lymphonodektomie häufiger fehlende postoperative Lymphabflussstörungen.

	Häufigkeit	Prozent
keine Angaben	135	69,2
keine Lymphflussstörung	36	18,4
Lymphflussstörung	24	12,3
Gesamtsumme	195	100,0

Tabelle 34: Komplikationen nach inadäquater LNE

4. Diskussion

Eine Lymphknotenentfernung als Bestandteil eines chirurgischen Stagings wird von der Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) seit 1988 empfohlen (50, 51).

Diese Arbeit setzt sich mit der Frage auseinander, inwieweit sich jedoch eine Lymphadenektomie, neben der Möglichkeit einer genaueren Stadieneinteilung, und damit der Auswahl entsprechender adjuvanter Therapieverfahren, auf das Gesamtüberleben auswirkt und somit eventuell auch einen prognostischen Nutzen beinhaltet.

Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms hinsichtlich der Notwendigkeit einer Lymphadenektomie zur Prognoseverbesserung wird in Studien seit einigen Jahren kontrovers diskutiert (38, 46, 47).

Es stellt sich einerseits die Frage, ob eine pelvine Lymphknotenentfernung zusätzlich zum Standardoperationsverfahren einen prognostischen Nutzen erbringt, andererseits, ob eine systematische, d.h. eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie, der singulären pelvinen Lymphknotenresektion überlegen ist (43, 52).

Eine große randomisierte, kontrollierte Studie von H. Kitchener et al., die ASTEC-Studie, sowie die randomisierte klinische Studie von P. Benedetti Panici et al. konnten keine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens durch eine pelvine Lymphadenektomie nachweisen (38, 47).

Andere, allerdings nicht-randomisierte Beobachtungsstudien, hingegen konnten einen positiven therapeutischen Effekt einer Lymphknotenresektion, allerdings nur für höhere Tumorstadien, nachweisen (51, 52, 53).

In dieser Arbeit über die operative Therapie des Endometriumkarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern innerhalb des Zeitraumes 1993-2008 wurde der stadienabhängige Stellenwert einer Lymphknotenentfernung hinsichtlich eines möglichen Überlebensvorteils in auseinandersetzendem Vergleich mit diesbezüglicher internationaler Literatur untersucht.

Gemeinsam ist dieser Studie und der ASTEC- Studie, dass die Erkrankung der Frauen des untersuchten Kollektivs präoperativ als auf den Uterus beschränkt eingestuft und von der Möglichkeit eines kurativen Behandlungsansatzes ausgegangen wurde.

4.1. Einfluss von Patientinnencharakteristika

In dieser Studie wurde zum einen der Einfluss des Diagnosealters und zum anderen des Menopausenstatus auf die Prognose untersucht.

4.1.1. Diagnosealter

In dieser Studie wurde der Einfluss des Diagnosealters auf das Gesamtüberleben untersucht. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag in diesem Kollektiv bei 65,1 Jahren. Dieses gleicht dem Ergebnis einer Studie von Arenas et al.(54). Auch andere Studien beziffern das häufigste Diagnosealter auf unter 70 Jahren, wobei das mediane Erkrankungsalter, laut Studienlage, um 6 Jahre differieren kann (47, 55).

Das Diagnosealter scheint, laut ASTEC-Studie, fortzuschreiten, liegt aber meist noch unter 70 Jahren. Auch die Mehrheit dieses Kollektivs, nämlich 61,7%, war zum Diagnosezeitpunkt jünger als 70 Jahre, 38,3% älter als 70 Jahre. Die Prognose dieses Patientinnenkollektivs ist bei höherem Diagnosealter signifikant schlechter. Da das Endometriumkarzinom jedoch meist in frühem Stadium entdeckt wird, überlebten 63,4% der Patientinnen den mittleren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren und 3 Monaten.

Andere Studien zeigen ähnliche hohe und höhere 5-Jahres-Überlebensraten (47, 53, 55, 56). Zu beachten ist hier, dass die oben aufgeführte 5-Jahres-Überlebensrate dieser Studie für alle FIGO-Stadien zusammengefasst wurde. Eine Studie von Daraï et al. hingegen beziffert eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% für alle FIGO- Stadien (57).

4.1.2. Menopausenstatus

Die überwiegende Mehrheit (88,2%) dieses Kollektivs erkrankte in höherem (s.o.) und damit in postmenopausalem Lebensalter. Am häufigsten zeigten sich in diesem Kollektiv bei Erstmanifestation spezifische Symptome wie postmenopausale Blutungen (84,3%). Auch laut Studienlage ist das Endometriumkarzinom eine Erkrankung, die sich meist durch postmenopausale Blutungen zeigt (58-61).

4.2. Prognose in Abhängigkeit der Eigenschaften des Primärtumors

4.2.1. Tumorstadium

In dieser Studie wurde der Einfluss der Tumorausdehnung auf das Überleben untersucht. Mit 71,7 % ist das pT1-Stadium das häufigste Stadium dieser Studie, gefolgt vom pT2-Stadium mit 14,5%, dem pT3-Stadium mit 11,8% und dem pT4-Stadium mit 2,0%. Dieses entspricht der Studienlage, laut derer das Karzinom überwiegend in frühen Stadien entdeckt wird (47). In dieser Studie konnte ein Einfluss des pT-Stadiums auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden: mit zunehmendem pT-Stadium sinkt die Überlebensrate. Das beste Gesamtüberleben zeigte sich im Stadium pT1 mit im Mittel 145 Monaten, das schlechteste im Stadium pT4 mit 73,8 Monaten. Das mittlere OAS der T2 Tumore lag bei 120,7 Monaten, das der T3-Tumore bei 73,7 Monaten.

Ergänzend wurde der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose untersucht. 49,6% der Patientinnen waren bei Erstdiagnose frei von Lymphknotenmetastasen und zeigten ein OAS von 158,7 Monaten, während 11,5% bereits bei Erstdiagnose einen Lymphknotenbefall und ein OAS von 98,2 Monaten aufwiesen. In 38,8% blieb der Lymphknotenstatus unbekannt. Das OAS dieser Gruppe lag bei 107,8 Monaten.

Eine Auswirkung eines Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben konnte in dieser Studie somit nachgewiesen werden, wobei sich das beste Gesamtüberleben in der Gruppe ohne Lymphknotenbefall, das schlechteste in der Gruppe mit Lymphknotenbefall zeigte.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall hängt entscheidend vom Tumorgrading und dem histologischen Typ ab. In der randomisierten Studie von Kitchener et al. zeigten 3-5% der Patientinnen mit gut differenzierten, klinischen Stadium I Tumoren und bis zu 20% der Patientinnen mit schlecht differenzierten, klinischen Stadium I Tumoren bei Diagnose eine Lymphknoteninfiltration.

Die Untersuchung von Pelikan et al. konnte keine klinische Untersuchungsmethode definieren, die den Befall der Lymphknoten ohne operatives Staging mit ausreichender Sicherheit vorhersagen konnte (62).

Eine Fernmetastasierung konnte in unserem Kollektiv in 94,1% der Fälle bei Erstdiagnose nicht nachgewiesen werden, in den übrigen 5,9% lag eine Fernmetastasierung bei Primärdiagnose vor, davon die Mehrheit der Fälle durch intraoperativ entdeckte intra- und retroperitoneale Metastasen. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte auch hier nachgewiesen werden: Mit Fernmetastasierung ergab sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben.

Die mehrheitliche Beschränkung des Krebsleidens auf den Uterus ohne Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung der Patientinnen dieser Studie, wohl aufgrund der überwiegend frühzeitigen Diagnose, steht im Einklang zu Ergebnissen anderer Studien. Dreiviertel der Patientinnen der ASTEC-Studie von Kitchener et al. z.B. wiesen zum Diagnosezeitpunkt eine auf den Corpus uteri beschränkte Erkrankung auf (47). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine weitere Studie (57).

Dass eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung, und damit ein höheres FIGO-Stadium, die Überlebensraten signifikant verschlechtert und sie damit einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, ist bekannt (53, 63).

4.2.2. Grading

Am häufigsten wurde in dieser Studie ein mittelgradig differenzierter G2- Tumor in 45,9% der Fälle nachgewiesen, gefolgt von G1-Tumoren in 28,7% und G3-Tumoren in 25,1% der Fälle. Die G1-Tumoren wiesen ein mittleres OAS von 157,7 Monaten auf, gefolgt von den G2-Tumoren mit einem mittleren OAS von 124,1 Monaten.

Das schlechteste OAS wiesen die G3-Tumoren mit 99,2 Monaten auf. Die Differenz zwischen den Subgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,00$).

In einer Studie von Tejerizo-García et al. stellte sich das Tumorgrading als signifikanter Prädiktor dar: Mit Abnehmen des Differenzierungsgrades sank sowohl die 5-Jahresüberlebensrate, als auch das Gesamtüberleben. Auch wird eine mit einem schlechterem Differenzierungsgrad einhergehende, höhere Rezidivhäufigkeit beschrieben (64). Laut Creasman et al. stellt das Grading einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (65).

4.2.3. Histologie

Das endometroide Karzinom ist mit 64,8% die häufigste Histopathologie in diesem Kollektiv, gefolgt von einem nicht weiter spezifizierten Adenokarzinom in 16,7% der Fälle. Serös-papilläre Tumore lagen in 7,3% und Karzinosarkome in 5,1% der Fälle vor. Die adenosquamösen Karzinome kamen mit 2,7% und die klarzelligen Karzinome mit 1,9% am seltensten vor. Zusammengefasst lagen mit 93,6% epitheliale Tumore in diesem Kollektiv am Häufigsten vor und zeigten gegenüber der Gruppe der gemischt epithelial-mesenchymalen Tumore (6,4%) ein signifikant besseres OAS ($p=0,00$). Patientinnen der Gruppe der epithelial-mesenchymalen Tumore zeigten im Mittel ein um 66,6 Monate kürzeres Gesamtüberleben.

Der histologische Subtyp ist laut Creasman et al. ein wichtiger prognostischer Faktor.

In dieser Studie wird die 5-Jahres-Überlebensrate der endometroiden Tumore mit 83% gegenüber der der klarzelligen (62%) oder papillären (53%) Tumore als deutlich besser hervorgehoben (65).

Das bessere OAS der häufigeren endometroiden Karzinome ergibt sich, laut Studienlage, aus der frühen Feststellung bei gutem bis mittlerem Differenzierungsgrad, während beispielsweise klarzellige oder seröse Karzinome das Myometrium tendenziell weiter infiltrieren und mehr zum Wachstum über den Uterus hinaus tendieren (66).

Auch Creasman et al. proklamieren, dass die endometroiden Tumore gegenüber anderen, schlechteren Histologien in früheren Stadien festgestellt werden (65), woraus sich potentiell ein besseres OAS ergibt. Ebenfalls zeigt Creasman et al., dass der endometroide Typ der am häufigsten festgestellten Histologie entspricht, was im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie steht.

Das signifikant bessere Überleben der Gruppe der epithelialen Tumore dieses Kollektivs gegenüber der Gruppe der gemischt-epithelialen Gruppe, die vorwiegend aus Karzinosarkomen besteht, steht im Einklang zu einer Aussage von Artioli et al. , nach der Karzinosarkome hoch aggressive, seltene Tumore darstellen und als aggressiver als schlecht-differenzierte endometroide Karzinome betrachtet werden können (67). Sie sind insofern als aggressiv zu betrachten, als dass sie frühzeitig metastasieren und daraus eine schlechte Prognose resultiert (67).

4.2.4. Hormonrezeptorstatus

Bei nur 82 Patientinnen gab die Datenlage Aufschluss über den Hormonrezeptorstatus des Primärtumors. In den meisten Fällen fiel der immunhistochemische Nachweis positiv aus, sowohl für Gestagene-, als auch Östrogenrezeptoren.

Es ergab sich abhängig vom Hormonrezeptorstatus ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OAS, wobei Patientinnen mit alleinigem positiven Gestagenrezeptornachweis das beste OAS zeigten, diejenigen mit Nachweis beider Hormonrezeptoren das Zweitbeste und jene ohne jeden Nachweis das Schlechteste. Bei Negativität beider Hormorezeptortypen lag das OAS im Mittel bei 58,5 Monaten, während es zum Vergleich bei Positivität beider bei 137,9 Monaten, also um 79,4 Monate höher, lag. Eine prospektive Studie von Trovik et al. zeigte, dass die Tatsache eines doppelt- negativen Hormonrezeptorstatus der Korpuskarzinom-Kürettage eine negative Prognose und ein höheres Vorkommen von Lymphknotenmetastasen voraussagt (68).

Zwar geht aus unserer Studie nicht hervor, in wie vielen Fällen von Patientinnen mit zweifach negativem Hormorezeptorstatus tatsächlich befallene Lymphknoten vorlagen, jedoch steht das Ergebnis einer schlechteren Prognose mit diesem Ergebnis im Einklang.

4.3. Adjuvante Therapie

Die Art der adjuvanten Therapie richtet sich risikoadaptiert nach dem Tumorstadium und der Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Die häufigste adjuvante Behandlungsart beim Endometriumkarzinom ist die Bestrahlung. Diese ist bei geringen Tumorstadien eines endometroiden Tumors, wie FIGO I und II, und Beschränkung auf die innere Hälfte des Endometriums nicht begünstigend (69).

Bei höheren Stadien bewirkt, laut der Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, die adjuvante Strahlentherapie eine lokale Tumorkontrolle im Sinne einer selteneren lokoregionären Rekurrenz, jedoch ohne Einfluss auf das OAS (69).

Etwas weniger als die Hälfte der Patientinnen dieses Kollektivs (46,4%) erhielten eine adjuvante Bestrahlung und zeigten ein nicht-signifikant besseres OAS.

Eine zytoreduktive Chemotherapie wurde vorrangig in Fällen fortgeschrittener Karzinome als palliative Therapie eingesetzt. Für Patientinnen in fortgeschrittenen Tumorstadien, FIGO III und IV, konnte ein signifikant verbessertes OAS und PFS durch eine kombinierte Chemotherapie mit Doxorubicin und Cisplatin im Vergleich zu einer adjuvanten Radiatio in Form einer Ganzabdomenbestrahlung gezeigt werden (23). Eine Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin scheint einer Monotherapie mit Doxorubicin überlegen (24).

Eine weitere Studie belegt in high-risk Fällen den Vorteil einer systemischen Chemotherapie gegenüber einer adjuvanten Strahlentherapie des Beckens (70). Andere Studien sprechen sich für eine ergänzende Chemotherapie, bestehend aus Doxorubicin und Cisplatin, zusätzlich zur pelvinen Bestrahlung, vor allem in high-risk Fällen, aus (71). In diesem Kollektiv erhielten 50 Frauen eine Form einer systemischen Therapie, entweder als Hormon- oder als Einfach- bzw. Kombi-Chemotherapie. Diese Gruppe zeigte gegenüber derjenigen, der 357 nicht-systemisch Therapierten ein signifikant schlechteres Überleben, was sich auf das fortgeschrittene Tumorstadium als die Indikation zur Systemtherapie zurückführen lässt. Meist wurde in diesem Kollektiv eine platinhaltige Kombinationschemotherapie eingesetzt.

4.4. Risikofaktoren

Fettleibigkeit erhöht nicht nur das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch das Risiko für bestimmte Tumorerkrankungen, wie z.B. das kolorektale Karzinom oder das Endometriumkarzinom (72). Immerhin 224 Patientinnen dieses Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Diagnose übergewichtig oder gar adipös, nur 152 normalgewichtig.

In dieser Studie zeigte sich ein Nachteil hinsichtlich des Überlebens für Untergewichtige; adipöse, übergewichtige und normalgewichtige Patientinnen dieses Kollektiv zeigten ein besseres OAS.

Dies gleicht den Ergebnissen einer französischen Studie, in welcher übergewichtige Patientinnen zumindest keinen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber nicht-übergewichtigen Frauen hatten (73).

Allerdings gab es in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied in dem OAS zwischen allen Gewichtsgruppen, die untergewichtigen Frauen eingeschlossen. Die Ergebnisse mögen überraschen, da man mit Problematiken wie schlechterer Operabilität und Wundheilungsstörungen bei Übergewichtigen rechnen muss. Neben dem Gewicht, betrachten einige Studien auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus als mit einem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom assoziiert (74-76); der Zusammenhang mit einer tumorbedingten Sterblichkeit ist in der aktuellen Studienlage umstritten (75, 77, 78). Plausibel ist eine mögliche höhere Sterblichkeit aufgrund der diabetischen Folgen an sich, wie eine reduzierte Abwehrlage und kardiovaskuläre Folgen. Die 60 Diabetikerinnen dieser Studie zeigten einen signifikanten Überlebensnachteil. Das Rauchen wird eher als protektiv gegen die Entstehung eines Endometriumkarzinoms gesehen (79, 80).

Eine Studie von Lindemann et al. besagt, dass eine umgekehrte Assoziation zwischen Rauchen und dem Risiko lediglich für Raucherinnen bei Diagnosestellung gilt, ein früherer Nikotinabusus jedoch keine Rolle zu spielen scheint (76).

Das Ergebnis der verhältnismäßig geringen Zahl von 13,3% an Raucherinnen an den Patientinnen dieser Studie steht mit dieser Meinung im Einklang. Die Raucherinnen dieser Studie zeigten ein signifikant besseres OAS.

Laut Studienlage gibt es unterschiedliche Erkenntnisse über den Einfluss des Nikotinkonsums auf das OAS beim Endometriumkarzinom: Modesitt et al. beschrieben zwar eine geringere Inzidenz an Endometriumkarzinomen unter Raucherinnen, jedoch zeigten Raucherinnen ein schlechteres OAS (81), Nicholas et al. sahen das Überleben als vom Rauchen unbeeinflusst an (78).

Ein arterieller Hypertonus fand sich bei 52,1% der Patientinnen dieser Studie und ging mit einem signifikant schlechteren OAS betroffener Patientinnen einher.

Es stellt sich die Frage, ob ein arterieller Hypertonus ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines endometrialen Karzinoms ist, oder ob es vielmehr in Zusammenhang und als häufige Koinzidenz bei Übergewicht und adipösem Ernährungszustand betrachtet werden muss. Serin et al. sahen in ihm keinen unabhängigen Risikofaktor (82). Fortuny et al. sahen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Hypertonus und dem Auftreten eines Endometriumkarzinoms (83), während Vorgias et al. in ihrer Studie unter den hypertensiven Patientinnen mehr atypische Hyperplasien des Endometriums entdeckten (84).

Als weitere Risikofaktoren gelten eine frühe Menarche und eine späte Menopause. Diese Konstellation wird von Bonneau et al. als Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms genannt (74). In dieser Studie wurde dieser Zusammenhang als Dauer der Reproduktionszeit genannt und zwei Gruppen betrachtet. 46 Frauen zeigten eine Reproduktionszeit von mehr als 40 Jahren. In dieser Zeit bestehen entsprechend mehr Menstruationszyklen, womit diese Frauen also einem längeren Östrogeneinfluss ausgesetzt sind.

Dass ein Risiko bei längerer Zeit der Menstruation besteht, besagt eine weitere Studie (85). Diese zeigte ebenso, dass Frauen mit einer Multiparität ein geringeres Risiko hatten, zumindest jene unter sechzig Jahre.

Die Prozentzahlen an betroffenen Frauen dieser Studie nehmen passend dazu mit größerer Anzahl an durchlebten Schwangerschaften ab. Ähnliches zum Risiko der Tumorentstehung abhängig von Menarche, Menopause und Parität bestätigen Dossus et al. (86).

4.5. Prognosen in Abhängigkeit einer Lymphonodektomie

Ungeachtet der Histopathologie und des Tumorstadiums zeigte die Gruppe der Patientinnen dieses Kollektivs, die eine Lymphonodektomie erhielten ein mittleres OAS von 149,9 Monaten, während das mittlere OAS der Gruppe ohne Lymphknotenentfernung bei 107,4 Monaten lag.

Ganz allgemein betrachtet scheint die Lymphadenektomie hinsichtlich des OAS einen Unterschied zu machen. In dieser Studie sollte betrachtet werden, in welchen Fällen und in welchem Umfang deren Durchführung sinnvoll ist.

In der aktuellen internationalen Studienlage findet man zu diesem Thema unterschiedliche Aussagen (38, 47, 52). Die große randomisierte Studie von Kitchener et al. zeigte kein signifikant besseres OAS oder PFS durch eine pelvine Lymphknotenentfernung bei Patientinnen in frühem Krebsstadium, welches präoperativ, wie in diesem Kollektiv, als auf den Uterus beschränkt eingestuft wurde. Kitchener et al. kamen daher zu dem Schluss, dass eine routinemäßige pelvine Lymphknotenentfernung im Rahmen einer Erstoperation für Patientinnen im Stadium I der Erkrankung nicht empfohlen werden kann (47).

Gleichermaßen zeigte die prospektive randomisierte Studie von Panici et al. kein verbessertes Gesamt- oder krankheitsfreies Überleben durch eine systematische pelvine Lymphadenektomie bei präoperativen FIGO Stadium I Patientinnen, jedoch ein verbessertes Staging (38).

Andere Studien wiesen ein verbessertes Überleben nach, vor allem für höhere Risikogruppen (46, 52). Chan et al. konnte eine verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate nicht für alle Stadium I Patientinnen, jedoch für Stadium I Patientinnen mit schlecht differenziertem (G3) Tumor und alle fortgeschritteneren Stadien durch eine Lymphadenektomie nachweisen. Für Stadium I G1 oder G2 Tumore konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (51).

Auch äußert sich Chan et al. zur Ausdehnung der Lymphknotenentfernung. Ihren Ergebnissen zufolge ist eine Ausweitung der Entfernung in höheren Risikogruppen, intermediate und high-risk, (IB G3 und schlechtere Stadien jeden Gradings) mit einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert (46, 51). Dies konnte für die Gruppe niedrigen Risikos (IA jeden Gradings und IB G1 und G2) nicht nachgewiesen werden (51).

Gragun et al. wies ebenfalls einen signifikanten, positiven Effekt einer ausgedehnten Lymphonodektomie (>11 pelvine Lymphknoten) bei schlecht differenzierten G3 Tumoren auf das OAS und PFS nach. Einen Überlebensvorteil durch eine zusätzliche paraaortale Lymphknotenentfernung zur pelvinen konnten sie in ihrer Studie nicht nachweisen (36). Auch Kilgore et al. beschreiben schon 1995 einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine pelvine Lymphknotenentfernung. Dieses gilt, laut ihrer Studie interessanterweise, sowohl für die als high-risk, als auch für die als low-risk kategorisierten Tumoren (87). Mohan et al. sprechen sich ebenfalls für einen Überlebensvorteil durch eine pelvine Lymphknotenentfernung bei Stadium I Endometriumkarzinomen aus (88).

Für eine beidseitige pelvine und zusätzliche paraaortale Lymphknotenentfernung bei intermediate –risk (FIGO IG3, FIGO IC und FIGO II) Tumoren spricht sich J. Fanning aus (89). In der SEPAL –Studie wiesen Todo et al. ebenfalls für intermediate- und high-risk Tumoren ein signifikant längeres OAS durch eine kombinierte pelvine und paraaortale Lymphadenektomie als durch eine alleinige pelvine Entfernung nach (52).

Die Vorgehensweise der zitierten Kohortenstudien bei der Korrelation des Überlebens in Abhängigkeit der Durchführung einer Lymphadenektomie, bzw. des Ausmaßes derselben, mit dem FIGO-Stadium ist ungünstig. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen führte zu einer automatischen Einstufung des Tumors in das FIGO-Stadium IIIc, wodurch in einem Kollektiv mit Lymphadenektomie im Stadium FIGO I und II keine Patienten mit Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Da mit heutigem Stand keine apparative oder laborchemische Methode vorliegt (siehe Pelikan (62)), die zuverlässig das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen detektieren kann, ist das FIGO-Stadium I und vor allem II bei Patientinnen ohne operatives Lymphknotenstaging kontaminiert mit einer relevant hohen Anzahl an okkult nodal-positiven Patientinnen.

Im klinischen Alltag wurde versucht dieses Problem durch die Durchführung einer adjuvanten, perkutanen Strahlentherapie zu kompensieren. Nichtsdestotrotz lässt sich dadurch nicht ausschließen, dass die beschriebenen Prognoseunterschiede Ausdruck des okkulten Lymphknotenbefalls und nicht der Prozedur als solcher geschuldet sind.

Um diese Problematik zu minimieren, wurde in dieser Untersuchung nicht das FIGO-Stadium, sondern das histopathologische pT-Stadium, unter Berücksichtigung des histologischen Subtyps, verwendet.

Trotz dieses modifizierten Ansatzes zeigt sich in unserem Kollektiv ein ähnliches Bild. In der Gruppe der pT1-Tumoren mit Niedrigrisikoprofil besteht zwischen den lymphadenektomierten Patienten und den Patientinnen ohne Lymphadenektomie kein signifikanter Unterschied in OAS und TTP.

Im Gegensatz dazu zeigt die Gruppe der pT1-Hochrisikotumoren und die Gruppe der pT2-Tumoren eine signifikant bessere Prognose bei durchgeführter Lymphadenektomie.

Auch unter Berücksichtigung der deutlichen Differenz im mittleren Alter zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphadenektomie ist dieser Unterschied nicht durch die unterschiedliche Lebenserwartung erklärt, da wir auch eine signifikant höhere Rezidivrate beobachteten.

4.5.1. Bedeutung der pT-Risikoklassen

Die Einteilung der Risikoklassen dieser Studie erfolgte in 4 Risikoklassen.

Betrachtet man die Risikoklassen der Tumore, so zeigt sich, dass eine Lymphknotenentfernung allgemein in der Gruppe der pT1(high-risk)-Tumore und der pT2-Tumore mit einem signifikant besseren OAS und einer verbesserten Zeit bis zum Progress assoziiert ist.

Das OAS der Patientinnen mit pT1(high-risk)-Tumoren, die eine Lymphknotenentfernung erhielten, betrug im Mittel 158 Monate, das der Patientinnen ohne Lymphknotenentfernung hingegen nur 80 Monate.

Das mittlere OAS der pT2-Tumore lag mit LNE bei 131 Monaten, während es ohne LNE bei 65 Monaten lag.

Die Zeit bis zur Progression lag in der pT1(high-risk)-Lymphonodektomie-Gruppe im Mittel bei 120 Monaten, das der nicht-lymphonodektomierten bei 66 Monaten.

In der pT2-Lymphonodektomie-Gruppe bei 105 versus 40 Monaten.

In der Gruppe der pT1(low-risk)-Tumore bringt eine Lymphknotenentfernung allgemein gegenüber einer Standardoperation ohne Lymphonodektomie keinen signifikanten Vorteil, weder bezüglich des OAS ($p=0,25$), noch der time to progression ($p=0,30$). So auch in der Gruppe der pT3/pT4-Tumore ($p=0,06$ für das OAS und $p=0,10$ für die TTP), wobei in dieser Gruppe mit sehr schlechter Prognose sicherlich andere Gründe eine Rolle spielen.

Patientinnen der pT1(low-risk)-Gruppe mit durchgeführter Lymphknotenentfernung zeigten ein mittleres OAS von 171 Monaten, diejenigen ohne Lymphknotenentfernung eines von 135 Monaten.

In der pT3/pT4-Gruppe zeigt sich mit LNE ein mittleres OAS von 82 Monaten versus 45 Monaten ohne LNE.

Diese Ergebnisse gleichen anderen retrospektiven Untersuchungen, die daher eine Lymphknotenentfernung für Intermediate- und Hochrisikotumore befürworten, jedoch keine nachweisbare Notwendigkeit einer Lymphadenektomie bei low-risk Tumoren sehen (51-53, 90).

Die Lymphknotenentfernung allgemein scheint für high-risk Tumore mit einem positiven Effekt auf OAS und TTP verbunden zu sein, allerdings lässt sich dieser Effekt in den bisherigen prospektiv randomisierten Studien nicht reproduzieren.

Wie die SEPAL- Studie nahelegt, findet sich durchaus ein Hinweis für einen positiven Effekt einer ausgedehnten, adäquaten und damit paraaortalen Lymphadenektomie in der Klasse der high-risk Tumore (52).

Ergebnisse der SEPAL-Studie sagen, dass sich die Rate der intrapelvinen Rezidive nicht signifikant zwischen der Gruppen der pelvinen und paraaortalen LNE und der Gruppe der rein pelvinen LNE unterscheiden, jedoch war die Rate extrapelviner Rezidive in der Gruppe der pelvinen und paraaortalen LNE signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe.

Die SEPAL- Studie bestätigte ein für die Gruppe der intermediate- und high-risk of recurrence Tumoren besseres rezidivfreies Überleben durch eine pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung als durch eine alleinige pelvine Lymphonodektomie (52).

Obwohl in unserem Kollektiv die Quote an adäquat-lymphonodektomierten Patientinnen niedrig war, ist die Radikalität der Operation gemessen an der Anzahl untersuchter Lymphknoten deutlich höher als in den publizierten prospektiv randomisierten Studien mit ausschließlicher pelviner LNE.

Auch wenn der Anteil pathologisch befallener Lymphknoten beispielsweise in der pT1(high-risk)-Gruppe nicht auffallend hoch ist, könnte darin ein Grund für eine verbesserte Rezidivrate liegen.

Jedoch ist ein grundsätzlicher Nachteil jeder nicht-randomisierten Studie die Tatsache, dass allein die Entscheidung des Operators für oder wider eine bestimmte Maßnahme durch die Ausgangssituation, z.B. die Fitness des Patienten, beeinflusst wird. Dadurch ist es möglich, dass nicht die therapeutische Maßnahme als solche, sondern die Selektion der Patienten der Grund für eine unterschiedliche Prognose darstellt.

Die hier vorgestellten Daten zeigen keine Signale, die den bisherigen Empfehlungen zur Therapie des Korpuskrazinoms widersprechen würden, vor allem bezüglich der Indikationsstellung zur pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie. Dennoch wäre es wünschenswert, wenn zu dieser Fragestellung weitere prospektive randomisierte Studien erfolgen würden.

4.6. Postoperativer Krankheitsverlauf

4.6.1. Komplikationen der Lymphadenektomie

Bezüglich postoperativer Lymphabflussstörungen nach Lymphadenektomie bei Patientinnen dieser Studie lässt sich nur schwer eine Aussage machen, da die Datenlage hinsichtlich dessen in vielen Fällen unklar blieb. Man kann sagen, dass nachweislich 12-20% der lymphonodektomierten Frauen postoperative Probleme tatsächlich angegeben haben.

Dieses Ergebnis ähnelt dem der Studie von Beesley et al., die von einem Gesamtvorkommen von Lymphödemen vom 13% der Frauen ihres Kollektivs berichtet (91). Todo et al. berichtet von Lymphödemen der unteren Extremität, hervorgerufen durch Lymphadenektomie, im Bereich von 1,2- 27,3% bei Patientinnen mit Korpuskarzinom (92).

Beesley et al. beschreiben, dass das Risiko der Entwicklung eines Lymphödems mit dem Ausmaß der Lymphonodektomie zusammenhängt. Frauen ihrer Studie, bei denen 15 oder mehr Lymphknoten entfernt wurden, hatten ein hohes Risiko (bis zu >50%, je nach weiteren Risikofaktoren) für die Entwicklung eines postoperativen Lymphödems. Diejenigen, bei denen weniger Lymphknoten entfernt wurden, hatten ein geringeres Risiko als diese, jedoch ein höheres Risiko als diejenigen ohne Lymphknotenentfernung (91).

Ein höheres Risiko durch eine Lymphknotenentfernung im Vergleich zur alleinigen Hysterektomie beschreiben weitere Studien (93, 94).

In der hier vorgelegten Arbeit lagen die Prozentzahlen der ausgedehnt-lymphonodektomierten nicht ganz so hoch wie in der Studie von Beesley et al (91), jedoch zeigte sich auch hier eine um 8% häufigere Lymphabflussstörung in der Gruppe der adäquat-lymphonodektomierten im Vergleich zu Gruppe der inadäquat-lymphonodektomierten Patientinnen.

5. Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom stellt in der westlichen Welt das häufigste Malignom der weiblichen Genitalorgane dar und ist in Deutschland mit einem Anteil von 5,6% an allen bösartigen Tumoren die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen (1, 47, 55).

Laut dem Tumorregister München lag die Inzidenz des Endometriumkarzinoms für München und die angrenzenden Landkreise in 2012 bei 328 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und das mittlere Erkrankungsalter bei 68,3 Jahren. Die Inzidenz in der BRD lag 2012 bei 19,1%.

Insgesamt herrscht in der aktuellen Studienlage die kontroverse Diskussion, ob eine Lymphknotenentfernung nicht nur zur genauen Stadieneinteilung der Krebserkrankung und damit zur Einleitung der entsprechenden adjuvanten Therapiemaßnahmen wichtig ist, sondern, ob sich aus der Entfernung potentieller Lymphknotenmetastasen eine verbesserte Prognose ergibt und in welchem Umfang diese empfohlen werden sollte.

Laut der interdisziplinären Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aus dem Jahre 2008 sollte eine Lymphonodektomie systematisch erfolgen und die Entnahme von 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten beinhalten. Dies gilt zumindest für höhere Stadien als pT1a, pT1b G1 oder G2 (nach alter TNM-Klassifikation).

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich schwerpunktmäßig mit der Frage nach der Notwendigkeit einer Lymphonodektomie und deren Ausmaß in der Therapie des Endometriumkarzinoms.

In den Jahren von 1993 bis 2008 wurden 407 Patientinnen aufgrund eines Endometriumkarzinomes im Klinikum Großhadern operiert, die die engeren Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllten.

Das mittlere Erkrankungsalter dieses Kollektivs lag bei 65 Jahren. Die Erkrankung fiel in 84,3% der Fälle durch Blutungen auf. In 381 Fällen lag ein epithelialer Tumor vor, wobei diese histologische Gruppe ein signifikant besseres Überleben als die Gruppe der gemischt epithelialen-mesenchymalen Tumore zeigte ($p=0,00$).

In 46% aller Fälle lag ein G2-Tumor vor.

Es zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Überlebensunterschied in Abhängigkeit des Tumordifferenzierungsgrades. In 71,7% aller Fälle lag ein pT1-Tumor vor, überwiegend in Form des Stadiums pT1b. Das Gesamtüberleben verschlechterte sich im Kollektiv dieser Studie mit steigendem pT-Stadium. Bei Erstdiagnose waren 50% der Fälle histopathologisch frei von Lymphknotenmetastasen (pN0) und zeigten ein besseres Gesamtüberleben als jene mit Lymphknotenmetastasen. In 5,9% der Fälle lag zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung vor, was das Gesamtüberleben im Vergleich verschlechterte. Abhängig vom Hormonrezeptorstatus zeigte sich auch ein Unterschied im Gesamtüberleben, wobei die 70 Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus ein besseres OAS aufzeigten.

Von den 407 Patientinnen bekamen 239 eine adjuvante Therapie, davon 50 Frauen eine adjuvante Systemtherapie und 189 Frauen eine adjuvante Radiotherapie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen mit und ohne adjuvanter Bestrahlung, jedoch im Vergleich adjuvante Systemtherapie versus keine Systemtherapie. Diese Unterschiede sind jedoch durch die stadienabhängige Therapieentscheidung nicht bewertbar.

Des Weiteren wurden in dieser Studie die prognostischen Auswirkungen vorbestehender internistischer Risikofaktoren beleuchtet.

Hinsichtlich der operativen Therapie wurde in 249 Fällen eine Lymphonodektomie vorgenommen. Diese wurde, orientiert an den Empfehlungen der interdisziplinären Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms aus dem Jahre 2008, in 54 Fällen als adäquate und in 195 Fällen als inadäquate Lymphknotenentfernung eingestuft.

Betrachtet wurde in dieser Studie die Auswirkung einer LNE versus keine LNE allgemein (dargelegt wurde dieses für die einzelnen pT-Risikoklassen).

Insgesamt zeigt sich bei einer LNE allgemein ein besseres OAS als ohne LNE, besonders deutlich in den Risikoklassen pT1(high-risk) und pT2. Beiden Risikoklassen ist ebenfalls gemein, dass die Zeit zur Progression signifikant von der Durchführung einer LNE beeinflusst ist.

Im Stadium pT3/pT4 schneidet sowohl im Hinblick auf das OAS, als auch der TTP die Gruppe der lymphonodektomierten Patientinnen nicht-signifikant besser ab.

Die zumindest bessere Tendenz hinsichtlich des OAS und der TTP zeigt in den Risikoklassen ohne signifikantem Ergebnis (pT1(low-risk) und pT3/pT4) die Lymphonodektomie- Gruppe, wodurch auch hier ein möglicher Vorteil durch ein operatives Lymphknotenstaging impliziert wird. Auch multivariat bleibt der prognostische Vorteil der lymphadenektomierten Patientinnen signifikant erhalten.

Ausgehend von diesen Daten bleibt die bisherige Empfehlung zur Durchführung eines pelvinen und paraaortalen Lymphknotenstaging bei Korpuskarzinomen in Hochrisikostadien weiterhin gültig, zusätzlich erscheinen die Daten durchaus suggestiv für einen echten therapeutischen Effekt einer LNE.

Auf der anderen Seite zeigen sich bei ausgedehnter, adäquater LNE relevante postoperative Komplikationen durch das größere operative Trauma, die Morbidität und Mortalität erhöhen könnten.

Diese Studie bestätigt die Berechtigung einer LNE, vermag jedoch keine sichere Aussage über die notwendige Ausdehnung einer LNE zu machen.

Die Frage nach dem nötigen Ausmaß einer Lymphonodektomie wird zukünftig durch weitere Studien zu erörtern sein.

Literaturverzeichnis

1. (Hrsg.) R.-K.-I., e.V.(Hrsg.) G.G.d.e.K.i.D. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7.Auflage
Berlin,2010. 2005-2006:121. Epub 23.02.2010 in Berlin.
2. Robert- Koch- Institut (Hrsg.) (2010) Z.f.K. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland.
Entwicklung des Pävalenzen zwischen 1990 und 2010.
Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
RKI,Berlin. 2005-2006:183. Epub 23.02.2010 in Berlin.
3. Universität T.M.H.a.d.m.F.d.L.-M.-U.u.d.T. Manual
Malignome des Corpus uteri
Empfehlungen zur Diagnostik,Therapie und Nachsorge. 3. überarbeitete Auflage ed.
Dannecker P-DDC, Kolben PDM, Kürzl PDR, editors. Germering/München:
W.Zuckschwerdt Verlag GmbH München,Wien ,New York; 2007. 88 p.
4. Bühling K.J., Friedman W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe
mit 180 Tabellen. 2. Aufl. ed. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2009. X, 550 S. p.
5. Riede U.-N., Werner M., Freudenberg N.a.I.f.P.d.U.F. Basiswissen allgemeine und
spezielle Pathologie. Heidelberg, 2009: Springer Medizin Verlag 2009. 667 p.
6. Silbernagel S.a.P.I.d.U.W., Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 7.Auflage ed:
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2007. 441 p.
7. Lüllmann-Rauch R. Histologie
Verstehen-Lernen-Nachschlagen: Gerog Thieme Verlag Stuttgart; 2003. 552 p.
8. Herold G.e.a. Innere Medizin. Köln: Herold; 2009. 911 p.
9. Friedenreich C.M., Biel R.K., Lau D.C., Csizmadi I., Courneya K.S., Magliocco A.M.,
et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial
cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American
Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive
Oncology. 2011;20(11):2384-95. Epub 2011/09/17.
10. Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracchiolo B. Body mass index of patients
with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and
abnormal bleeding. The Journal of reproductive medicine. 2011;56(3-4):110-2. Epub
2011/05/06.
11. Win A.K., Dowty J.G., Antill Y.C., English D.R., Baron J.A., Young J.P., et al. Body
mass index in early adulthood and endometrial cancer risk for mismatch repair gene mutation
carriers. Obstetrics and gynecology. 2011;117(4):899-905. Epub 2011/03/23.
12. Williams-Brown M.Y., Salih S.M., Xu X., Veenstra T.D., Saeed M., Theiler S.K., et
al. The effect of tamoxifen and raloxifene on estrogen metabolism and endometrial cancer

risk. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2011;126(3-5):78-86. Epub 2011/05/24.

13. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12. Epub 1985/07/15.

14. Phipps A.I., Doherty J.A., Voigt L.F., Hill D.A., Beresford S.A., Rossing M.A., et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(12):1639-46. Epub 2011/09/13.

15. Zhou Y., Jorgensen E.M., Gan Y., Taylor H.S. Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers. *Biology of reproduction*. 2011;84(6):1242-7. Epub 2011/02/18.

16. Berman M.L., Ballon S.C., Lagasse L.D., Watring W.G. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;136(5):679-88. Epub 1980/03/01.

17. (DKG) D.K.e.V., Geburtshilfe D.G.f.G.u. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. W.Zuckschwerdt Verlag GmbH Germering/München; 2008.

18. Malur S., Possover M., Michels W., Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial. *Gynecologic oncology*. 2001;80(2):239-44. Epub 2001/02/13.

19. Ghezzi F., Uccella S., Cromi A., Bogani G., Robba C., Serati M., et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(1):259-67. Epub 2011/06/23.

20. Magrina J.F., Weaver A.L. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *European journal of gynaecological oncology*. 2004;25(4):439-41. Epub 2004/08/03.

21. Jolly S., Vargas C., Kumar T., Weiner S., Brabbins D., Chen P., et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(3):887-92. Epub 2005/06/10.

22. C.M. L., Szabo D.C., Shrieve D.C., Gaffney D.K. Adjuvant radiation provides a survival advantage for specific patient cohorts with stage I endometrial adenocarcinoma: a Surveillance ,Epidemiology and End Result (SEER). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005.

23. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H., Spirtos N.M., Mannel R.S., Fowler J., et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):36-44. Epub 2005/12/07.

24. Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G., Chevallier B., van der Burg M.E., Poveda A., et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Annals of*

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2003;14(3):441-8. Epub 2003/02/25.

25. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D., Look K.Y., Reid G.C., Munkarah A.R., et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2159-66. Epub 2004/06/01.
26. Martin-Hirsch P.P., Bryant A., Keep S.L., Kitchener H.C., Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(6):CD001040. Epub 2011/06/17.
27. Sampath S., Gaffney D.K. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(6):761-72. Epub 2011/07/26.
28. Sahinler I., Atalar B., Tecer G.M., Calay Z., Koca S., Atkovar G., et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas: long-term results and analysis of prognostic factors. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2010;15(3):480-8. Epub 2010/10/14.
29. Brooks S.E., Zhan M., Cote T., Baquet C.R. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecologic oncology*. 2004;93(1):204-8. Epub 2004/03/30.
30. Barney B., Tward J.D., Skidmore T., Gaffney D.K. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(7):1232-8. Epub 2009/10/14.
31. Mylonas I., Schindlbeck C. Lymphadenectomy as a prognostic marker in uterine non-endometrioid carcinoma. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(1):207-14. Epub 2011/05/04.
32. Petereit D.G. Complete surgical staging in endometrial cancer provides prognostic information only. *Seminars in radiation oncology*. 2000;10(1):8-14. Epub 2000/02/15.
33. Ceccaroni M., Savelli L., Bovicelli A., Alboni C., Ceccarini M., Farina A., et al. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer research*. 2004;24(3b):2073-8. Epub 2004/07/28.
34. Cusido M., Fargas F., Rodriguez I., Alsina A., Baulies S., Tresserra F., et al. Role of lymphadenectomy in endometrioid endometrial cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2011;32(1):49-53. Epub 2011/03/31.
35. Dietl J. Is lymphadenectomy justified in endometrial cancer? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(3):507-10. Epub 2011/03/26.
36. Cragun J.M., Havrilesky L.J., Calingaert B., Synan I., Secord A.A., Soper J.T., et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668-75. Epub 2005/03/02.

37. Kehoe S.M., Miller D.S. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(2):235-44. Epub 2011/04/22.
38. Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G., et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16. Epub 2008/11/27.
39. Creasman W.T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer: *Womens Health (Lond Engl)*. 2011 Jan;7(1):33-5.
40. Mundhenke C., Bauerschlag D., Fischer D., Friedrich M., Maass N. [Malignant tumors of the uterus]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2007;64(7):381-8. Epub 2007/10/24. Maligne Tumoren des Uterus.
41. Denschlag D., Ulrich U., Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;108(34-35):571-7. Epub 2011/09/10.
42. Hornung R. [Endometrial cancer - state of the art]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2011;68(10):553-8. Epub 2011/10/05. Endometriumkarzinom - State of the Art.
43. Yaegashi N., Ito K., Niikura H. Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *International journal of clinical oncology*. 2007;12(3):176-80. Epub 2007/06/15.
44. Tavassoli F.A., Devilee P., eds. WHO Classification of tumors : Tumors of the breast and female genital organs,4: Tumors of the uterine corpus. IARC Press ,Lyon. 2003.
45. Nennstiel S. *Allgemeine Pathologie*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2009.
46. Chan J.K., Cheung M.K., Huh W.K., Osann K., Husain A., Teng N.N., et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;107(8):1823-30. Epub 2006/09/16.
47. Kitchener H., Swart A.M., Qian Q., Amos C., Parmar M.K. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36. Epub 2008/12/17.
48. Hermanek P., Seib H.J., Wittekind C. *TNM-Aktuell* , 4. Residualtumor-Klassifikation. *Pathologe* (1996) 17 , Springer -Verlag. 1996.
49. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D., Adelson M.D., Homesley H.D., Manetta A., et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1736-44. Epub 1999/11/24.
50. Falcone F., Balbi G., Di Martino L., Grauso F., Salzillo M.E., Messalli E.M. Surgical management of early endometrial cancer: an update and proposal of a therapeutic algorithm.

Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2014;20:1298-313. Epub 2014/07/27.

51. Chan J.K., Wu H., Cheung M.K., Shin J.Y., Osann K., Kapp D.S. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;106(2):282-8. Epub 2007/07/31.

52. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165-72. Epub 2010/03/02.

53. Kim H.S., Suh D.H., Kim M.K., Chung H.H., Park N.H., Song Y.S. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(5):405-12. Epub 2012/03/08.

54. Arenas M., Gascon M., Rovirosa A., Hernandez V., Riu F., Lopez I., et al. The effect of lymphadenectomy and radiotherapy on recurrence and survival in endometrial carcinoma. Experience in a population reference centre. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2015;20(1):50-6. Epub 2014/12/24.

55. De Wilde R.L., Rafei A., Herrmann A. Can a lymphadenectomy be avoided in early-stage endometrial adenocarcinoma? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(5):973-8. Epub 2014/05/07.

56. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-78. Epub 2014/05/30.

57. Darai E., Dubernard G., Bats A.S., Heitz D., Mathevet P., Marret H., et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: Long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):54-9. Epub 2014/12/03.

58. Epstein E., Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):721-39. Epub 2014/05/24.

59. Giannella L., Mfuta K., Setti T., Cerami L.B., Bergamini E., Boselli F. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *BioMed research international*. 2014;2014:130569. Epub 2014/07/06.

60. Hanafi S., Abou-Gabal A., Akl S., El Baset H.A. Value of three dimensional power Doppler ultrasound in prediction of endometrial carcinoma in patients with postmenopausal bleeding. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2014;15(2):78-81. Epub 2014/07/01.

61. Cho H.J., Lee E.S., Lee J.Y., Hong S.N., Ji Y.I., Kim H.Y., et al. Investigations for postmenopausal uterine bleeding: special considerations for endometrial volume. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(11):665-70. Epub 2013/11/12.

62. Pelikan H.M., Trum J.W., Bakers F.C., Beets-Tan R.G., Smits L.J., Kruitwagen R.F. Diagnostic accuracy of preoperative tests for lymph node status in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2013;13(3):314-22. Epub 2013/07/24.

63. Sorbe B., Juresta C., Ahlin C. Natural history of recurrences in endometrial carcinoma. *Oncology letters*. 2014;8(4):1800-6. Epub 2014/09/10.
64. Tejerizo-Garcia A., Jimenez-Lopez J.S., Munoz-Gonzalez J.L., Bartolome-Sotillos S., Marqueta-Marques L., Lopez-Gonzalez G., et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *OncoTargets and therapy*. 2013;9:1305-13. Epub 2013/10/05.
65. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S105-43. Epub 2006/12/13.
66. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62. Epub 2004/06/10.
67. Artioli G., Wabersich J., Ludwig K., Gardiman M.P., Borgato L., Garbin F. Rare uterine cancer: Carcinosarcomas. Review from histology to treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014. Epub 2014/12/04.
68. Trovik J., Wik E., Werner H.M., Krakstad C., Helland H., Vandenput I., et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(16):3431-41. Epub 2013/08/13.
69. Burke W.M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A.B., et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):393-402. Epub 2014/06/15.
70. Susumu N., Sagae S., Udagawa Y., Niwa K., Kuramoto H., Satoh S., et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2008;108(1):226-33. Epub 2007/11/13.
71. Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C.F., Fossati R., Lissoni A.A., Sorbe B., et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(13):2422-31. Epub 2010/07/14.
72. Nimptsch K., Pischon T. Body fatness, related biomarkers and cancer risk: an epidemiological perspective. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015. Epub 2015/03/18.
73. Jan S., Duquesne M., Marret H., Body G., Ouldamer L. [Influence of Body Mass Index on management and prognosis of women with endometrial cancer]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2014;42(11):766-71. Epub 2014/08/26. Influence de l'indice de masse corporelle sur la prise en charge et le pronostic des patientes avec carcinome endometrial.
74. Bonneau C., Perrin M., Koskas M., Genin A.S., Rouzier R. [Epidemiology and risk factors for cancer of the uterus]. *La Revue du praticien*. 2014;64(6):774-9. Epub 2014/08/06. Epidemiologie et facteurs de risque des cancers de l'uterus.

75. Zhang Z.H., Su P.Y., Hao J.H., Sun Y.H. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(2):294-303. Epub 2013/01/05.
76. Lindemann K., Vatten L.J., Ellstrom-Eng M., Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British journal of cancer*. 2008;98(9):1582-5. Epub 2008/03/26.
77. Liao C., Zhang D., Mungo C., Tompkins D.A., Zeidan A.M. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecologic oncology*. 2014;135(1):163-71. Epub 2014/07/30.
78. Nicholas Z., Hu N., Ying J., Soisson P., Dodson M., Gaffney D.K. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *American journal of clinical oncology*. 2014;37(2):131-4. Epub 2012/12/18.
79. Ali A.T. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska gynekologie / Ceska lekarska spolecnost J Ev Purkyne*. 2013;78(5):448-59. Epub 2013/12/10.
80. Felix A.S., Yang H.P., Gierach G.L., Park Y., Brinton L.A. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer causes & control : CCC*. 2014;25(4):479-89. Epub 2014/02/04.
81. Modesitt S.C., Huang B., Shelton B.J., Wyatt S. Endometrial cancer in Kentucky: the impact of age, smoking status, and rural residence. *Gynecologic oncology*. 2006;103(1):300-6. Epub 2006/04/25.
82. Serin I.S., Ozcelik B., Basbug M., Ozsahin O., Yilmazsoy A., Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;109(1):72-5. Epub 2003/06/24.
83. Fortuny J., Sima C., Bayuga S., Wilcox H., Pulick K., Faulkner S., et al. Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(5):1448-56. Epub 2009/04/23.
84. Vorgias G., Strigou S., Varhalama E., Savvopoulos P., Dertimas B., Akrivos T. The effect of hypertension and anti-hypertensive drugs on endometrial thickness and pathology. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;125(2):239-42. Epub 2005/09/29.
85. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J., Negri E., De Paoli A., Dal Maso L., et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2009;18(4):316-21. Epub 2009/06/26.
86. Dossus L., Allen N., Kaaks R., Bakken K., Lund E., Tjonneland A., et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(2):442-51. Epub 2009/11/20.

87. Kilgore L.C., Partridge E.E., Alvarez R.D., Austin J.M., Shingleton H.M., Noojin F., 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecologic oncology*. 1995;56(1):29-33. Epub 1995/01/01.
88. Mohan D.S., Samuels M.A., Selim M.A., Shalodi A.D., Ellis R.J., Samuels J.R., et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998;70(2):165-71. Epub 1998/09/19.
89. Fanning J. Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecologic oncology*. 2001;82(2):371-4. Epub 2001/09/05.
90. Perzylo K., Miotla P., Lis E., Rechberger T. [Therapeutic and prognostic value of lymphadenectomy in gynecological oncology]. *Ginekologia polska*. 2013;84(7):630-6. Epub 2013/09/17. Wartosc prognostyczno-terapeutyczna limfadenektomii w onkologii ginekologicznej.
91. Beesley V.L., Rowlands I.J., Hayes S.C., Janda M., O'Rourke P., Marquart L., et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):87-93. Epub 2014/12/03.
92. Todo Y., Yamamoto R., Minobe S., Suzuki Y., Takeshi U., Nakatani M., et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):60-4. Epub 2010/07/20.
93. Yost K.J., Cheville A.L., Al-Hilli M.M., Mariani A., Barrette B.A., McGree M.E., et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):307-15. Epub 2014/07/09.
94. Abu-Rustum N.R., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C., et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):714-8. Epub 2006/06/03.